

Titre: Étude comparative d'une opération d'enrobage à sec et de granulation à sec par compacteur à rouleaux en vue d'une application de granulation à sec miniature à opération continue
Title:

Auteur: Sophie Hudon
Author:

Date: 2016

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Hudon, S. (2016). Étude comparative d'une opération d'enrobage à sec et de granulation à sec par compacteur à rouleaux en vue d'une application de granulation à sec miniature à opération continue [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/2416/>
Citation:

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/2416/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Michel Perrier, & Nicolas Abatzoglou
Advisors:

Programme: Génie chimique
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE COMPARATIVE D'UNE OPÉRATION D'ENROBAGE À SEC ET DE
GRANULATION À SEC PAR COMPACTEUR À ROULEAUX EN VUE D'UNE
APPLICATION DE GRANULATION À SEC MINIATURE À OPÉRATION CONTINUE

SOPHIE HUDON
DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE CHIMIQUE)
DÉCEMBRE 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ÉTUDE COMPARATIVE D'UNE OPÉRATION D'ENROBAGE À SEC ET DE
GRANULATION À SEC PAR COMPACTEUR À ROULEAUX EN VUE D'UNE
APPLICATION DE GRANULATION À SEC MINIATURE À OPÉRATION CONTINUE

présenté par : HUDON Sophie

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. BERTRAND François, Ph. D., président

M. PERRIER Michel, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. ABATZOGLOU Nicolas, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

M. DAOUD Kamel, Ph. D., membre

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur et co-directeur de recherche, Michel et Nicolas, pour leur soutien tout au long de ce processus. J'ai appris énormément tant au niveau technique que personnel en vous côtoyant pendant ces trois années.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe PASG de Pfizer pour votre accueil. Plus particulièrement, merci à Pierre-Philippe pour tes conseils et pour m'avoir appris comment mener un projet de recherche dans le contexte industriel.

To Al and George, I say thank you so much for your technical advices. You have taught me a lot by asking the tricky questions!

I also want to thank Jean-Sébastien and Steve for having given me the opportunity to work on the very interesting world of dry granulation in the pharmaceutical industry. I did not know much on this subject when I first started and I am now excited to think about the outcomes and the possible applications of this projects.

J'aimerais remercier mes collègues étudiants et stagiaires avec qui j'ai travaillé durant ma maîtrise. Vous êtes trop nombreux pour tous vous nommer, mais j'ai apprécié travailler avec vous tous, que ce soit dans le cadre d'un cours, dans les laboratoires de l'Université ou encore à l'usine.

Je remercie Pfizer, le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie ainsi que le Fonds de recherche Nature et technologies pour leur soutien financier via le programme de Bourse en milieu pratique BMP Innovation.

Sur un plan plus personnel, j'aimerais remercier mes parents, qui m'ont soutenue tout au long de mes études. Papa, maman, merci d'avoir soutenu mon goût pour les sciences, des camps d'été jusqu'au niveau universitaire! Finalement, merci David, pour tout...

RÉSUMÉ

Les opérations de granulation dans l'industrie pharmaceutique permettent d'améliorer les propriétés d'écoulement des poudres, d'assurer l'homogénéité d'un mélange, de prévenir la ségrégation des espèces avant la compression en comprimés et/ou d'assurer un bon comportement en compression.

L'objectif des travaux présentés dans ce mémoire de maîtrise est d'identifier ou de concevoir une opération unitaire destinée à une application dans le milieu pharmaceutique permettant de remplacer les opérations de granulation à sec, qui regroupent la compaction d'une poudre pharmaceutique en un ruban, la comminution de ce ruban en granules et le tamisage des granules. Ces opérations sont regroupées dans un compacteur à rouleaux. Plusieurs inconvénients ont été identifiés par rapport à l'opération des compacteurs à rouleaux. Entre autres, la perte importante des propriétés de compression des excipients et génération de particules fines entraînant des problèmes de ségrégation.

La technologie visée doit permettre d'obtenir des performances égales ou supérieures aux performances du procédé actuel. De plus, l'espace occupé par l'équipement doit être restreint et ce dernier doit pouvoir être utilisé dans un procédé globalement continu.

Le mécanisme d'enrobage à sec a été identifié pour cette application. Les technologies qui utilisent ce principe fonctionnent généralement comme des mélangeurs à haute intensité. Elles permettent de produire des unités ordonnées où des particules fines (invitées) se retrouvent dispersées sur la surface de particules plus grosses (particules hôtes). De plus, la grande quantité d'énergie mécanique transmise à la poudre sous forme de friction et de cisaillement permet de modifier la forme et la surface sans toutefois diminuer considérablement la taille des particules.

Des essais sur des technologies représentatives des équipements d'enrobage à sec ont été organisés afin de comparer les performances de l'enrobage à sec et du compacteur à rouleaux et de démontrer que les mécanismes suivants se produisent pendant l'opération, tel que mentionné par les fournisseurs d'équipements : modification de la forme et de la surface des particules, dispersion des particules fines et cohésives et distribution des fines à la surface des particules plus grosses. Les essais ont été organisés en utilisant une formulation témoin-

placebo représentative des formulations qui sont granulées par compacteur à rouleaux. L'une des technologies, le Nobilta, a été testée intensivement.

Plusieurs techniques de caractérisation ont été utilisées afin de comparer les performances des échantillons générés par les technologies d'enrobage à sec entre elles et avec celles d'échantillons générés par un compacteur à rouleaux. Les résultats démontrent que le Nobilta a des performances équivalentes ou supérieures aux performances du compacteur à rouleaux. Notamment, la compressibilité des mélanges de poudre est nettement plus grande pour les échantillons fabriqués par le Nobilta que par le compacteur à rouleaux.

Ces résultats montrent que le Nobilta et d'autres technologies d'enrobage à sec pourraient être utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour remplacer les compacteurs à rouleaux. Le Nobilta comporte des avantages certains, surtout pour des formulations qui posent des difficultés lors de la compression. Il serait aussi possible d'utiliser le Nobilta dans un procédé continu.

Cependant, une étude plus poussée sur l'impact de l'opération du Nobilta sur le profil de dissolution des actifs pharmaceutiques est nécessaire. De plus, une meilleure compréhension du mécanisme d'enrobage à sec et de la distribution des collisions entre particules dans le Nobilta permettrait d'en optimiser l'opération. En somme, ces connaissances supplémentaires permettraient de cibler et de dimensionner des techniques d'instrumentation et de contrôle de procédé.

Finalement, d'autres applications possibles ont été identifiées au courant de ces travaux de recherche, comme la réduction des propriétés de collage et la transition vers un procédé de compression directe pour certaines formulations qui doivent présentement être fabriquées par granulation.

ABSTRACT

Granulation operations are commonly used in the pharmaceutical industry to enhance the flow properties of powders, ensure blend homogeneity, prevent downstream segregation and allow a proper compression behavior.

The main objective of the work presented in this master degree thesis is to identify or design a unit operation that would substitute the dry granulation equipments. Dry granulation regroups an agglomeration step where powder are compressed in a ribbon, a comminution step where the ribbon is granulated and a sieving step to fix the maximum size of the granules. These operations are regrouped in a unit called roller compaction dry granulation. Many hurdles were identified concerning the operation of roller compaction. For instance, the generation of fines particles could lead to segregation and the pre-compaction of the powder causes an important loss in compressibility at the tablet press.

The technology targeted by this study needs to have equivalent or better performances than the roller compaction dry granulation. It must be small in terms of footprint and it needs to be interfaced with a globally continuous process.

The mechanism of dry coating was identified for this application. Technologies based on dry coating generally work with high intensity mixers that allow fines and cohesive particles (guests) to be dispersed on the surface of carrier particles (hosts). Moreover, the high level of mechanical energy transmitted to the powder bed by shear and friction allows an improvement of the shape and surface of the particles, without causing too much attrition, preventing a reduction of the particle size.

Trials on representative technologies were carried out during this work in order to compare the dry coating and roller compaction performances and to demonstrate that the following mechanisms occur in the dry coating equipment, as claimed by the vendor: surface and shape enhancement, dispersion of fines and composing of fine particles at the surface of host particles. The trials were done using a placebo formulation representative of formulations currently processed by roller compaction. One of the technologies, the Nobilta, was extensively tested.

Several characterization techniques were used to assess the performances of the Nobilta in comparison with the other dry coating technologies tested and with the performances of powders produced by roller compaction dry granulation. The results show that the Nobilta has equivalent or superior performances than the roller compaction dry granulation. The compressibility of the powders blend was particularly higher for the blends produced by the Nobilta.

The results are encouraging and show a real potential for applications of dry coating in the pharmaceutical industry. The Nobilta could be used with formulations that have compressibility issues and in continuous process.

However, a study of the impact of the Nobilta operation on the dissolution profile of active ingredients is required. Also, a better understanding of the dry coating mechanism and the distribution of the particle-particle collisions in the Nobilta would allow an optimization of the operating parameters. Finally, it will be necessary to identify proper instrumentation to monitor the process and to develop process control strategies.

Finally, other potential applications were highlighted during this research work, such as the reduction of sticking propensity at the tablet press and enabling the direct compression of formulations that need to be granulated at the moment.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iii
RÉSUMÉ	iv
ABSTRACT	vi
TABLE DES MATIÈRES	viii
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES ANNEXES	xiii
CHAPITRE 1 AVANT-PROPOS	1
CHAPITRE 2 INTRODUCTION	2
2.1 Mise en contexte	2
2.2 Problématique, objectifs et limites du projet	3
CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE	5
3.1 Mécanismes d'agglomération de particules en milieu granulaire	5
3.2 Granulation sèche : Compacteur à rouleaux	8
3.3 Mécanisme alternatif : Enrobage à sec	11
3.3.1 Mélange aléatoire (non interactif)	13
3.3.2 Principe : Mélange ordonné	15
3.3.3 Mécanisme du mélange ordonné et de l'enrobage à sec	17
3.4 Principaux équipements d'enrobage à sec	18
3.4.1 AMS Mechanofusion system (Hosokawa Micron Powder)	19
3.4.2 Nobilta (Hosokawa Micron Powder)	20
3.4.3 Hybridizer (Nara Machinery)	21
3.4.4 Cyclomix (Hosokawa Micron Powder)	22
3.4.5 ResonantAcoustics Mixer (Resodyn Acoustic Mixers)	23
3.4.6 Technologies alternatives	24
3.5 Caractérisation	24
3.5.1 Analyse de distribution de taille de particule	25

3.6 Propriétés rhéologiques des solides divisés	25
CHAPITRE 4 DÉMARCHE ET ORGANISATION DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET DU DOCUMENT	29
CHAPITRE 5 ARTICLE 1 : EVALUATION OF A DRY COATING TECHNOLOGY AS A SUBSTITUTE FOR ROLLER COMPACTION FOR DRY AGGLOMERATION APPLICATIONS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY	30
5.1 Introduction	30
5.2 Theory and Calculation	33
5.3 Material and Methods	35
5.4 Results and Discussion	41
5.5 Conclusion	54
5.6 Acknowledgements	55
CHAPITRE 6 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES	56
6.1 Essais sur des technologies alternatives	56
6.1.1 Résultats des essais sur les systèmes Cyclomix et AMS-Lab	57
CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE	63
7.1 Sommaire de l'article	63
7.2 Limitations de la solution proposée	64
CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	66
8.1 Synthèse des travaux et retour sur les objectifs	66
8.2 Recommandations	66
8.3 Autres applications potentielles	67
RÉFÉRENCES	69
ANNEXES	75

LISTE DES TABLEAUX

Table 5.1	Materials used for the placebo formulation	36
Table 5.2	Formulation	36
Table 5.3	Description of the samples based on the partial DOE	37
Table 5.4	Details of the primary run on the Nobilta	38
Table 5.5	Characterization tests and related CQA assessment	39
Table 5.6	Flow properties of raw materials and of exploratory batches	42
Table 5.7	Flow properties of the placebo runs for the DOE	47
Tableau 6.1	Description des échantillons	56
Tableau A.1	Description des échantillons du plan d'expérience factoriel partiel . .	75
Tableau A.2	Description des échantillons produits lors de ces travaux de recherche	76
Tableau B.1	Données obtenues pour l'échantillon de MCC PH101 suite à un essai sur la cellule de cisaillement	77

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Schéma des étapes principales de fabrication de doses orales solides .	4
Figure 3.1	Représentation du principe de fonctionnement d'un compacteur à rouleaux. Inspiré de (van Gessel et al., 2009; Miller, 2005)	9
Figure 3.2	Représentation de produits obtenus par enrobage en voie sèche. Inspiré de (Ouabbas et al., 2007)	13
Figure 3.3	Géométrie des particules pour calculer la fraction de particules fines .	16
Figure 3.4	Arrangement hexagonal des particules fines sur la surface des hôtes .	16
Figure 3.5	Mécanisme proposé en 3 étapes. (Basé sur Saharan et al. (2008)) . . .	18
Figure 3.6	Mécanisme proposé en 5 étapes. (Basé sur Alonso and Alguacil (1999))	18
Figure 3.7	Représentation du Mechanofusion (Hosokawa Micron Corp.). Basé sur Naito et al. (1993)	19
Figure 3.8	Image de l'intérieur d'un Nobilta, (tiré de (Zhou et al., 2011))	21
Figure 3.9	Schéma du système Hybridizer de Nara Machinery (Nara))	22
Figure 3.10	Schéma du système Cyclomix (Ouabbas et al., 2009)	23
Figure 5.1	Representation of roller compaction technology, inspired by (Miller, 2005; van Gessel et al., 2009)	31
Figure 5.2	Dry coating mechanism in 3 steps	33
Figure 5.3	SEM picture of RM-LM200	41
Figure 5.4	SEM picture of NOB-LM-2000-20	41
Figure 5.5	SEM picture of RM-PH101	43
Figure 5.6	SEM picture of NOB-PH101-2000-20	43
Figure 5.7	SEM picture of NOB-Dye-2000-20	43
Figure 5.8	SEM picture of NOB-Dye-1500-20	43
Figure 5.9	EDS results of NOB-Dye-2000-20 (portion of the particle presented on figure 5.7)	44
Figure 5.10	SEM picture of RM-DCP	44
Figure 5.11	SEM picture of processed DCP in the Nobilta at 2700 rpm for 10 min	44
Figure 5.12	Density distribution for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction	48
Figure 5.13	Particle size distribution for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction	50
Figure 5.14	SEM picture of processed formulation in Roller Compaction Dry Granulation	50

Figure 5.15	SEM picture of processed formulation by Nobilta	50
Figure 5.16	Basic Flow Energy measured by the FT4 powder rheometer for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction	51
Figure 5.17	Shear stress at failure under 3kPa and 7 kPa of normal stress for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction	52
Figure 5.18	Hardness by tablet weight for powders processed by Nobilta and roller compaction	54
Figure 6.1	Image SEM d'une particule de l'essai Cyclo-LM200-1978-20	57
Figure 6.2	Résultats de la distribution de tailles de particules du Cyclomix et du Nobilta	58
Figure 6.3	Résultats de la distribution de tailles de particules du AMS-Lab et Nobilta	59
Figure 6.4	Résultats des tests d'écoulement dynamique pour les échantillons Cyclomix et Nobilta	59
Figure 6.5	Résultats des tests d'écoulement dynamique pour des échantillons contenant de la MCC LM200 et un ratio de DCPA : Lactose de 6 : 1 produits par Cyclomix et Nobilta	60
Figure 6.6	Résultats des tests de la cellule de cisaillement à 3kPa pour les échantillons Cyclomix et Nobilta	60
Figure 6.7	Résultats des tests de la cellule de cisaillement à 7 kPa pour les échantillons Cyclomix et Nobilta	61
Figure 6.8	Présentation du mélange à la fin du mélange par le Cyclomix	62
Figure B.1	Résultats d'un essai de cellule de cisaillement pour le MCC PH101 . .	78
Figure B.2	exemple d'analyse des résultats par la méthode des cercles de Mohr .	79

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Détail des essais réalisés dans le cadre de ces travaux de recherche . .	75
Annexe B	Présentation sommaire de l'interprétation des résultats de la cellule de cisaillement	77

CHAPITRE 1 AVANT-PROPOS

L'industrie pharmaceutique amorce présentement un tournant afin de transférer une portion de leur production en mode cuvée vers une production en mode continue ou semi-continue. Le défi est de taille pour cette industrie, qui est très réglementée, mais les avantages potentiels sont nombreux. Entre autres, une production continue permettrait d'améliorer la rentabilité de la production de petits volumes de produits en permettant une production plus flexible, en minimisant la taille des équipements, en limitant les pertes de temps, de matières et d'énergie et en diminuant l'intervention d'opérateurs dans la production.

Dans le but d'assurer une transition réussie entre les différents modes de production, faciliter l'implémentation de technologies d'analyse de procédés et pour répondre aux demandes des agences réglementaires (la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et Santé Canada entre autres), la compagnie Pfizer participe à la chaire industrielle *Chaire Pfizer sur les technologies d'analyse des procédés en génie pharmaceutique* de l'Université de Sherbrooke. Ce partenariat entre l'industrie et le milieu universitaire a permis la réalisation de nombreux projets de recherche au fil des ans.

Le projet de recherche qui est présenté dans ce mémoire a été soumis par la compagnie Pfizer dans l'optique d'améliorer les procédés continus. En effet, les technologies qui ont été identifiées dans ce projet permettront d'améliorer les procédés de granulation à sec afin de rendre leur opération plus efficace pour une production continue.

Ce projet a été réalisé en partenariat avec la compagnie Pfizer dans le cadre du programme de bourse en milieu de pratique (BMP Innovation) offerte conjointement par le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et par le Fonds de recherche du Québec Nature et technologies (FRQNT).

CHAPITRE 2 INTRODUCTION

2.1 Mise en contexte

La méthode la plus commune d'administration de médicaments est la posologie orale sous forme solide, plus particulièrement sous forme de comprimés. Plus de 80% des médicaments formulés aux États-Unis sont conçus pour être administrés sous cette forme (Bittorf et al., 2011). Il existe plusieurs voies de fabrication, les principales sont énumérées ci-dessous :

Compression directe : L'option la plus simple et la moins coûteuse. Les matières premières sont mélangées puis envoyées directement à la presse afin d'être compressées en comprimés. Cette option est favorisée dans l'industrie, mais certains agents actifs sont collants, ont des propriétés de compression trop mauvaises, ont tendance à ségréguer ou encore la teneur en agent actif est trop faible ou trop élevée pour assurer un mélange et une dispersion appropriée de l'agent actif dans chaque comprimé.

Granulation humide : Lorsque la compression directe ne permet pas d'atteindre les critères de qualité, le mélange est granulé avant la compression. La granulation humide consiste à ajouter un agent liant sous forme liquide au mélange de poudre afin de former des granules. Les agglomérats de poudre ainsi formés sont par la suite séchés, tamisés et envoyés à la prochaine étape du procédé et finalement vers la presse comprimés.

Granulation sèche : La granulation sèche représente une alternative à la granulation humide. Le but est d'obtenir des agglomérats des différentes poudres, mais aucun agent liant n'est utilisé. Cette technique n'utilise pas de solvant, qui pourrait être dommageable pour l'environnement, pour la santé des opérateurs ou pour le produit (par exemple, certains composés réagissent mal à la présence d'eau). De plus, aucun séchage n'est requis, ce qui diminue les coûts énergétiques du procédé (Bittorf et al., 2011).

Lorsque la compression directe n'est pas possible, la granulation sèche est souvent priorisée puisqu'elle ne demande pas d'étape de séchage supplémentaire. La granulation sèche est réalisée à l'aide d'un compacteur à rouleaux (« Roller Compactor »). Ce type d'équipement est formé de :

- i. Deux rouleaux qui compressent la poudre en un ruban ou en briquettes (étape de compression) ;

- ii. Un broyeur qui permet de réduire le ruban en granules (étape de comminution) ;
- iii. Un tamis qui permet de fixer la taille supérieure des particules dans le mélange résultant.

Plusieurs maux fonctionnements et inconvénients sont associés à ce type d'équipement. Entre autres, pour certaines formulations, des fines sont générées lors de l'étape de comminution, ce qui cause des problèmes de ségrégation dans les étapes subséquentes et peut mener à des problèmes au niveau de l'homogénéité dans le mélange final, compromettant l'atteinte des critères de qualité des comprimés. De plus, ce type d'équipement mène à une perte de compressibilité non désirée de certains excipients ductiles lors de la compression en ruban ou en briquettes.

2.2 Problématique, objectifs et limites du projet

Suite à l'observation des différentes problématiques mentionnées dans la section précédente et ayant une vision d'amélioration des méthodes de fabrications, la compagnie Pfizer a décidé de proposer un projet de recherche qui vise à développer un système d'agglomération à sec qui permettrait de remplacer les opérations de compactage à rouleaux.

L'objectif initial de ce projet de recherche est de concevoir ou d'identifier une technologie qui permette l'agglomération à sec de mélanges de poudre. L'unité doit être compacte, mobile, flexible (en terme de volumes et de formulations traités) et opérer en continu ou en mode semi-continu dans un procédé globalement continu. L'unité doit être conçue pour une utilisation dans l'industrie pharmaceutique, ce qui implique des contraintes de conception pour faciliter le nettoyage. La figure 2.1 montre les étapes de fabrication de comprimés et montre les opérations qui sont visées dans ce projet.

L'équipement doit permettre d'avoir des performances au moins aussi élevées que le compacteur à rouleau par rapport à 5 critères de qualité :

Propriétés d'écoulement : Le mélange résultant doit avoir de bonnes propriétés d'écoulement lors du transport entre les équipements, dans les trémies et les vis d'alimentation ;

Homogénéité : Le mélange résultant doit être homogène en terme de taille de particules et de dispersion des espèces chimiques

Tendance à la ségrégation : Le mélange résultant ne doit pas être ségrégatif, c'est-à-dire que les poudres ne doivent pas avoir tendance à se séparer, que ce soit selon les tailles de particules ou les espèces chimiques dans les étapes subséquentes du procédé ;

Compression résultante : Le mélange résultant doit avoir un bon comportement lors de la compression en comprimés ;

Dissolution résultante : Le mélange résultant doit avoir un bon profil de dissolution.

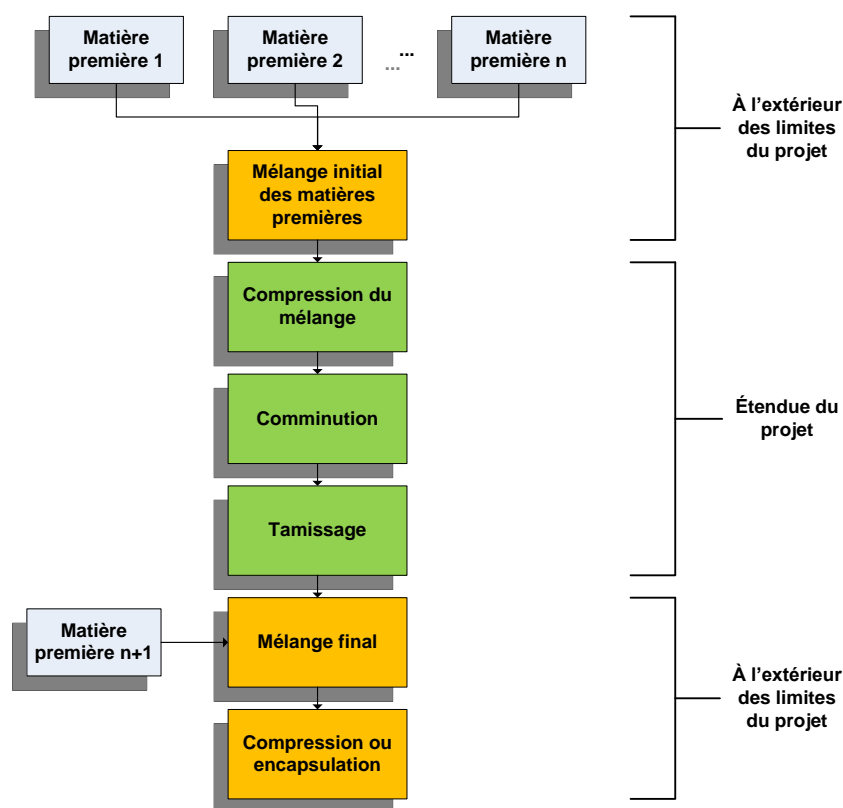


Figure 2.1 Schéma des étapes principales de fabrication de doses orales solides

Il est à noter que l'augmentation de la taille des particules n'est pas un critère dans le choix de la technologie. Ainsi, il sera possible de sélectionner une technologie qui améliore les propriétés désirées, sans pour autant augmenter de façon significative la taille des particules. (Fu et al., 2012).

CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE

3.1 Mécanismes d'agglomération de particules en milieu granulaire

Dans le cadre de ce projet de recherche, les techniques de granulation sèches ont été étudiées. Les opérations de granulation visent à obtenir des unités contenant des particules de plusieurs espèces chimiques qui n'étaient pas agglomérées initialement.

L'agglomération de particules dans un milieu gazeux peut se produire de nombreuses façons. Pour que des particules forment un agglomérat, les forces d'adhésion entre les particules, qui dépendent de la surface disponible, doivent être plus importantes que les forces environnementales qui ont tendance à séparer les particules (telles que la gravité, l'inertie et la trainée) (Pietsch, 2002; Parikh, 2005). Cette section présente les principaux mécanismes d'adhésion interparticulaires.

Ponts solides : Les ponts solides constituent un lien de matières solides entre les particules. Ce lien peut avoir la même composition chimique que les particules ou être constitué d'espèces différentes. Certains mécanismes d'agglomération par ponts solides sont énumérés ci-dessous :

Agglomération par frittage et fonte partielle : Lorsque la température du lit de poudre augmente, des atomes peuvent diffuser de la surface d'une particule vers une autre aux points de contact et former des ponts solides en refroidissant. La fonte partielle d'aspérités à la surface de particules sous l'effet de la friction et de la pression est souvent indésirable dans l'industrie pharmaceutique. Ce type de procédés ne peut pas être utilisé avec des matières qui se décomposent avant d'atteindre leur point de fusion.

Cristallisation : La présence d'eau (ou d'un autre solvant) dans un lit de particules entraîne la dissolution d'une fine couche de solide. Par la suite, lorsque le liquide s'évapore, les solides dissous recristallisent en créant un pont solide entre les particules. Dans certains cas, la vapeur d'eau contenue dans l'air suffit à entraîner ce phénomène.

Réaction chimique et durcissement d'un agent liant : Une réaction chimique à la surface de deux particules de nature chimique différente peut créer un pont solide.

La présence d'un agent liant qui durcit (suite à une réaction chimique ou sous l'effet de la température, par exemple) peut entraîner l'agglomération par ponts solides.

Forces d'adhésion et de cohésion : En présence d'un liquide visqueux dans le lit de poudre, les interactions liquides-solides et les forces à l'intérieur du liquide permettent de créer des agglomérats. De plus, la présence de fines adsorbées peut augmenter la force des agglomérats en augmentant la surface de contact et en favorisant les interactions interparticulaires.

Ponts liquides : La présence d'un liquide dans le lit de poudre permet de former des agglomérats. La quantité de liquide ne doit pas être trop élevée afin d'éviter d'obtenir une suspension ou une mise en solution. La résistance de ces agglomérats dépend de la quantité de liquide présent dans la poudre et de la distance entre les particules. Il est à noter que souvent des agglomérats formés par ponts liquides sont par la suite séchés. Dans ce cas, les ponts liquides sont remplacés par des ponts solides.

Ponts liquides à partir d'eau libre : Lorsque la quantité de liquide est assez élevée, les ponts liquides permettent de remplir les pores à la surface des particules. Un ménisque concave apparaît alors entre les particules. La force capillaire et la tension de surface permettent d'obtenir des agglomérats.

Pont liquide par forces capillaires : Lorsque la quantité d'eau est faible, les pores à la surface des particules se remplissent partiellement d'eau. La tension de surface entre l'air et le liquide permet de former des agglomérats.

Forces d'attraction intermoléculaires : Les forces d'attraction intermoléculaires représentent des liaisons plus faibles puisqu'elles sont associées à des forces d'attraction. Le rayon d'action est petit, les particules doivent donc être très proches pour que les forces d'adhésion soient plus élevées que les forces environnementales.

Forces de Van der Waals : Les forces de Van der Waals proviennent de l'attraction de dipôles (permanents ou instantanés) entre deux molécules. Pour que les forces de Van der Waals soient assez importantes pour que deux particules restent agglomérées, il est nécessaire que plusieurs points de la surface des particules soient en interactions. Les forces de Van der Waals auront un impact sur l'agglomération de particules dans un rayon de quelques centaines d'Angströms. Ces forces ont un

impact important sur les particules très fines (Tournier, 1987).

Les forces de Van der Waals peuvent être de l'ordre de 0.1 eV et diminuent à une puissance 6 avec la distance, leur effet est très réduit au-delà de 100 nm.

Les forces de Van der Waals sont de 3 principaux types :

Interactions de Keesom : Interactions entre 2 dipôles permanents. Ces interactions sont stables, mais peu nombreuses en comparaison avec les autres types d'interactions électrostatiques ;

Interactions de Debye : Interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit (dipôle qui se forme dans le voisinage d'un dipôle permanent) ;

Interactions de London : Interaction entre 2 dipôles instantanés. Ces interactions sont moins stables, mais plus nombreuses que les autres types, ce qui fait en sorte qu'elles sont les principales interactions électrostatiques qui permettent de former des agglomérats de particules solides.

Forces électrostatiques : Les forces électrostatiques proviennent d'un différentiel de charge entre deux particules. Le transfert d'électrons peut se faire par friction entre des particules ou une surface, lors du broyage, etc.

Agglomération par déformation et blocage : Lorsque la surface des particules est irrégulière, des particules peuvent se lier entre elles par déformation et les aspérités peuvent se bloquer ensemble.

Dans le cadre de ce projet de recherche, puisque le procédé d'intérêt est la granulation sèche, les techniques de granulation qui demandent l'ajout d'un liquide ne seront pas considérées. De plus, puisque plusieurs composés pharmaceutiques se décomposent sans changer de phase, les techniques qui se basent sur la liquéfaction de la surface des particules ou qui fonctionnent à température élevée ne seront pas étudiés non plus. Ainsi, cette étude se penchera sur les techniques d'agglomération par forces interparticulaires et sur la déformation des particules.

3.2 Granulation sèche : Compacteur à rouleaux

La granulation à sec est de plus en plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique depuis la fin des années 1940 avec une accélération dans les 20 dernières années (Miller, 2005). Elle est constituée d'une précompaction suivie d'une étape de broyage et de tamisage. À l'origine, deux méthodes étaient utilisées, soit le « slugging » et le compactage à rouleaux. La différence entre les deux procédés tient du fait que le « slugging » utilise une presse à comprimés (ou un équipement semblable) alors que la compaction à rouleaux utilise un appareil complètement différent, qui est présenté à la figure 3.1 et expliqué dans cette section.

Bien que la technique de « slugging » ait été plus utilisée dans les années 1960-1970, elle est maintenant presque abandonnée au profit des compacteurs à rouleaux, qui permettent un meilleur contrôle du procédé, requièrent moins de maintenance et d'investissements et produisent des granules de meilleure qualité.

Le procédé de granulation à sec par compacteur à rouleaux possède de nombreux avantages. Entre autres, il est simple à contrôler, il n'utilise pas de solvant organique ni d'eau, ce qui réduit sa demande énergétique, ses coûts d'opération et réduit son impact environnemental. Finalement, il permet de traiter des actifs pharmaceutiques sensibles à la l'humidité et à la chaleur (Ennis, 2005; Miller, 2005; Kleinebudde, 2004).

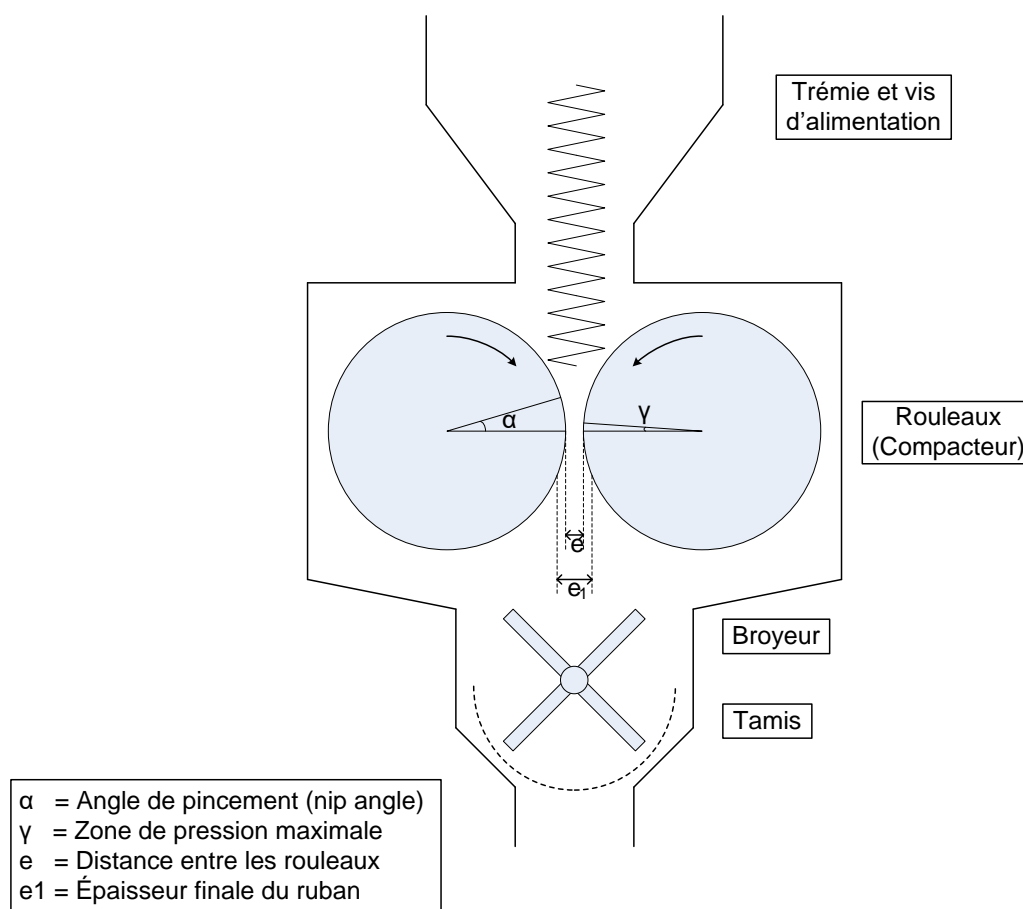


Figure 3.1 Représentation du principe de fonctionnement d'un compacteur à rouleaux. Inspiré de (van Gessel et al., 2009; Miller, 2005)

Ce procédé s'effectue en trois étapes distinctes (Ennis, 2005; Miller, 2005; Kleinebudde, 2004) :

1. **Zone d'alimentation de la poudre** : La zone d'alimentation est située en haut de la zone de pincement (délimitée par l'angle α sur la figure 3.1). La densification de la poudre dans cette zone est due au réarrangement des particules. Il est à noter que la vitesse de la poudre est inférieure à celle des rouleaux dans cette zone.
2. **Zone de compression** : Lors de l'étape de compression, plusieurs processus permettent de compresser la poudre en un ruban. Les différentes étapes sont :

- i. **Transmission des forces de compaction** : La pression permet le réarrangement des particules et l'expulsion de l'air du lit de poudre. Le degré de densification dans cette zone dépend de propriétés intrinsèques de la poudre, dont la forme et la taille des particules, leur cohésion et la densité du mélange.
- ii. **Déformations** : Au point de contact entre 2 particules, la surface se déforme. Lorsque la pression est assez élevée, la limite d'élasticité des particules est dépassée et des déformations plastiques apparaissent.
- iii. **Fragmentation** : Bris de particules au point de contact lorsque la pression est trop importante.
- iv. **Liaison interfaciale** : Les déformations plastiques et la fragmentation des particules créent de nouvelles zones de contact entre les particules permettant la formation de nouvelles liaisons interparticulaires.

Les liaisons interparticulaires sont principalement dues aux mécanismes d'adhésion suivants :

Liaisons mécaniques : Lors de la compression, les particules se déforment et se brisent, ce qui permet aux particules de s'imbriquer l'une dans l'autre.

Liaisons intermoléculaires : La théorie stipule que la surface des particules comporte des ions chargés (insatisfaits). Lors de la compression, ces surfaces se rapprochent suffisamment pour que des liaisons de Van der Waals s'établissent entre les particules.

Théorie du film liquide : Lors de la compression, la pression locale dans le lit de particule peut être très élevée. Une fine couche d'eau peut condenser à la surface des particules et entraîner la formation de ponts liquides.

- 3. **Zone de relaxation (ou d'extrusion)** : L'éjection permet de compléter l'étape de relaxation en enlevant la pression résiduelle sur le ruban de poudre, ce qui permet de restituer l'énergie emmagasinée par déformation élastique.

Au cours des dernières années, de nombreux auteurs ainsi que des acteurs de l'industrie ont fait état de problèmes reliés à l'opération de compacteurs à rouleaux. Les principaux sont présentés ci-dessous avec certaines recommandations pour minimiser les impacts sur le produit final. (Kleinebudde, 2004; Perez-Gandarillas et al., 2015)

- Production de fines et fuite de matériel non-compacté :
 - Utilisation de rouleaux concaves pour permettre une meilleure isolation des bouts de rouleaux ;
 - Recirculation des fines ;
 - Utiliser un désaérateur à vide.
- Perte de compressibilité des granules :
 - Optimiser la pression pour obtenir des granules assez résistantes, sans toutefois sur-compresser ;
 - Sélection des excipients.
- Problèmes d'homogénéité :
 - La pression est inégale sur la largeur des rouleaux et dans le temps. De plus, la poudre ne distribue pas la pression de façon constante dans le lit. Ces inégalités font en sorte que la densité du rouleau (et des granules) varie ;
 - Dans le cas où la variation est périodique, le problème est relié à la vis d'alimentation ;
 - Dans le cas où la problématique est sur la largeur du rouleau, il est conseillé d'utiliser des rouleaux avec jante.

Des problèmes de re-compression à la presse à comprimés sont souvent observés et s'expliquent par le phénomène appelé « work hardening ». Ce principe explique que la résistance à une déformation permanente augmente en fonction des déformations déjà subies par le matériel. Lorsqu'un matériel subit une déformation plastique, des dislocations apparaissent aux points faibles du cristal. Plus le cristal subit de déformations, plus la densité de dislocation augmente et il est de plus en plus difficile d'en créer de nouvelles. (Malkowska and Khan, 1983)

3.3 Mécanisme alternatif : Enrobage à sec

L'enrobage à sec consiste à former des particules multicomposites, appelées unités ordonnées, où des particules fines (invitées) sont fixées à la surface de particules plus grosses (hôtes) dans

un processus proche de l'adsorption. Le phénomène se produit sans solvant et en limitant l'élévation de la température du système. (Hersey, 1975; Mihranyan et al., 2008)

Plusieurs paramètres ont un impact sur la qualité et le type d'enrobage obtenu (Voir fig. 3.2). Les principaux sont :

- La nature des composantes de la formulation ;
- La taille des particules et le ratio de taille entre les espèces ;
- La composition volumique relative entre les particules invitées et les particules hôtes ;
- Les paramètres d'opération de l'équipement (pourcentage de remplissage, intensité de mélange et le temps de résidence) ;
- La rugosité de la surface des particules hôtes ;
- Le type d'équipement sélectionné.

Le type d'enrobage à favoriser dépend de la forme de dosage sélectionnée, de la nature et des propriétés physico-chimiques de l'agent actif et des excipients. Dans certains cas, la couche d'enrobage doit être continue (par exemple, pour favoriser la dissolution dans l'estomac plutôt que dans la bouche) alors qu'une couche discrète suffit dans les cas où le but de l'opération est d'améliorer les propriétés d'écoulement et d'assurer l'homogénéité du mélange.

Les procédés d'enrobage à sec utilisent le principe des mélanges ordonnés, décrits par Hersey dans les années 1970 (Hersey, 1975). Ce principe de désordre vers ordre sera expliqué en détail dans la section 3.3.2. Ils ont été développés à partir des années 1980, principalement au Japon. Les premières technologies sont dérivées d'équipements de comminution et de broyage (Hosokawa et al., 1988; Naito et al., 1993). Certains équipements représentatifs seront présentés en détail dans la section 3.4.

Le principe du mélange ordonné est relié au mélange à sec de particules solides. Pour cette raison, une courte introduction sur les processus de mélange classiques est présentée dans la section suivante.

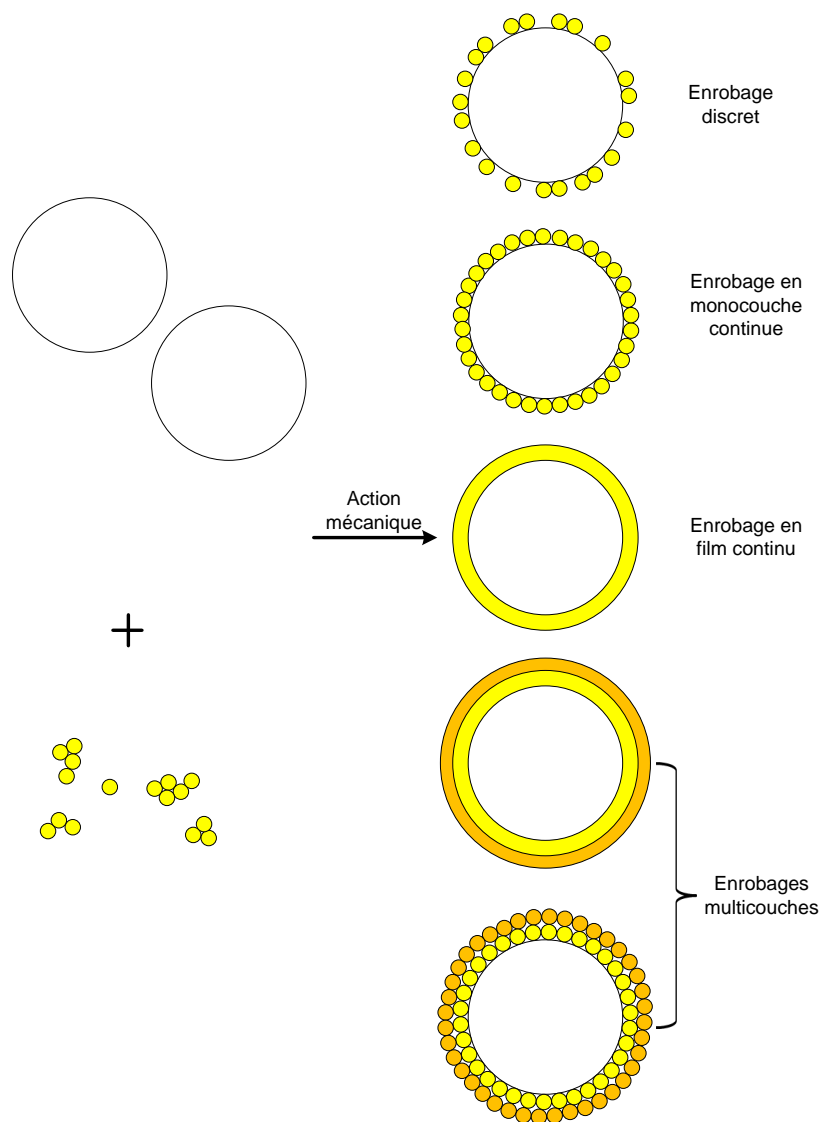


Figure 3.2 Représentation de produits obtenus par enrobage en voie sèche. Inspiré de (Ouabbas et al., 2007)

3.3.1 Mélange aléatoire (non interactif)

Le mélange est défini comme l'action de mettre ensemble plusieurs substances généralement bien diffusées l'une dans l'autre. Il est clair qu'un mélange de poudre, contrairement à un mélange de substances continues (liquides et gaz), ne peut pas être homogène au niveau moléculaire puisqu'il est composé de particules discrètes ayant une taille définie. (Lacey, 1954; Lantz and Schwartz, 1990; Alonso and Alguacil, 1999)

Un mélange aléatoire idéal est défini comme un mélange dans lequel la probabilité de retrouver une particule d'une espèce précise est identique en tout point du système. (Lantz and Schwartz, 1990; Alonso and Alguacil, 1999) Le mélange des particules s'effectue selon les mécanismes suivants :

Mélange diffusif : Mouvement aléatoire d'une particule par rapport aux autres, particulièrement lors de la formation d'une nouvelle surface. Ce principe est souvent relié à la loi de diffusion de Fick ;

Mélange convectif : Transport d'un groupe de particules d'un endroit vers un autre dans le lit de particules ;

Cisaillement : Réarrangement des particules autour de plan de glissement (« slip plane »). Certains auteurs mettent en évidence le cisaillement comme un mécanisme de mélange différent des deux précédents, alors que d'autres soulèvent que le mélange des particules le long des plans de glissement est une forme de mélange convectif. (Lacey, 1954; Lantz and Schwartz, 1990; Alonso and Alguacil, 1999)

Après un certain temps d'opération, un équilibre se forme dans le mélange de poudre où les mécanismes de mélange et de « démélange », appelés ségrégation, se produisent à la même vitesse. Les principaux mécanismes associés à la ségrégation sont présentés ci-dessous. (Alonso and Alguacil, 1999; Staniforth, 1980)

Ségrégation par percolation : Les fines se déplacent vers le bas dans le mélange le long des zones de glissement alors que les grosses particules ont tendance à demeurer vers le haut où la probabilité de vide est plus grande. Ce phénomène est strictement contrôlé par la taille des particules, mais plusieurs facteurs peuvent avoir un impact sur sa vitesse.

Ségrégation par trajectoire horizontale : Lors d'un mouvement horizontal, chaque particule s'immobilise à un moment différent des autres dû à la traînée.

Ségrégation par vibration : Lorsque des particules sont soumises à des vibrations, les grosses particules ont tendance à se déplacer vers la surface alors que les fines percolent vers le bas. Cette observation tient même si les grosses particules sont beaucoup plus lourdes que les fines, ce qui suggère que ce phénomène est purement basé sur la géométrie du système particulière.

3.3.2 Principe : Mélange ordonné

Le principe du mélange aléatoire s'applique bien pour des mélanges de particules assez grosses ($> 100\mu m$) et non cohésives. Cependant, il ne s'applique pas bien aux mélanges de particules fines et cohésives. Ces mélanges sont mieux expliqués par le principe du mélange ordonné. (Hersey, 1975)

Le mélange ordonné est basé sur des interactions de surface, il est donc aussi appelé mélange interactif, par opposition au mélange aléatoire, ou non interactif. Le mélange ordonné est dépendant de la surface globale disponible de chacune des espèces de particules puisque c'est cette dernière qui permet l'établissement des interactions de surface et ainsi la formation des unités ordonnées. Les interactions qui entrent en jeu dans la formation des unités sont (Saharan et al., 2008) :

- Forces de Van der Waals (principalement les interactions de London) ;
- Forces électrostatiques (forces de Coulomb) ;
- Tension de surface et forces capillaires, via l'eau introduite par l'humidité relative du gaz dans le système ;
- Forces mécaniques de friction et de blocage ;
- Interactions chimiques (ponts hydrogène et chimisorption suite à une réaction chimique de surface).

Les liaisons de Van der Waals sont responsables de la majorité des interactions permettant la formation d'unités ordonnées. Puisque leur rayon d'action est limité, il est nécessaire que les particules soient en contact intime. De plus, pour qu'une liaison s'établisse et demeure stable, il est nécessaire qu'elle soit plus intense que les forces qui tendent à séparer les particules (la gravité et la force centrifuge, principalement). La littérature sur le sujet et les vendeurs d'équipement mentionnent un ratio de diamètre entre les particules hôtes et les particules invitées entre 10 et 100 pour 1 (Pfeffer et al., 2001; Huang, 2014; Rueb, 2015).

Les procédés d'enrobage à sec permettent donc de former des unités ordonnées, qui sont théoriquement identiques. Dans ce cas, la variance de la distribution de l'espèce fine est nulle dans le mélange, et ce peu importe la taille de l'échantillon pour autant qu'elle soit supérieure à la taille d'une unité ordonnée (Saharan et al., 2008).

Cependant, pour obtenir un mélange composé d'unités ordonnées identiques et éviter que des fines se retrouvent dans le mélange sans être attachées à la surface d'une particule hôte, il est nécessaire de calculer la proportion maximale de fines dans le mélange. Plusieurs modèles théoriques existent et ils comportent tous une marge d'erreur assez importante. Cependant, puisqu'il est rare qu'il soit nécessaire que les unités soient recouvertes à 100% tout en assurant qu'aucune fine ne soit libre dans le système, ces évaluations permettent de donner les indications nécessaires pour la plupart des formulations.

Les équations 3.1 et 3.2 présentent une méthode de calcul de la composition en fines d'un mélange pour un recouvrement de 100% de la surface des particules hôtes basée sur la géométrie du système particulaire :

$$N = \frac{4(D + d)^2}{d^2} \quad (3.1)$$

N = Nombre de particules invitées sur une particule hôte

D = Diamètre d'une particule hôte

d = Diamètre d'une particule invitée

$G_{\%fines}$ = Composition massique des fines dans le mélange

$$G_{\%fines} = \frac{Nd^3\rho_d}{D^3\rho_D + Nd^3\rho_d} \quad (3.2)$$

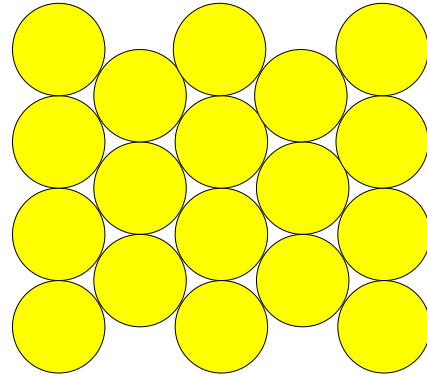
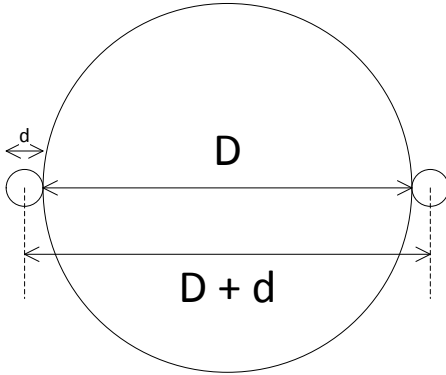


Figure 3.3 Géométrie des particules pour calculer la fraction de particules fines

Figure 3.4 Arrangement hexagonal des particules fines sur la surface des hôtes

Les équations 3.1 et 3.2 sont dérivées d'un simple calcul géométrique (voir la fig. 3.3). L'équation 3.1 permet de calculer le nombre de cercles de diamètre d nécessaire pour recouvrir une

surface équivalente à celle d'une sphère de diamètre $D + d$ (correspond à la sphère équivalente à l'endroit où les fines se touchent, c'est-à-dire à leur diamètre le plus large, voir la figure 3.3). L'équation ne tient pas compte que les particules se touchent, ce qui crée des espaces vides entre elles. Ce calcul permet donc de donner une indication sur l'ordre de grandeur de la composition en fines.

Il est théoriquement possible de calculer un nombre plus précis en définissant l'arrangement des fines à la surface des particules hôtes, mais la fiabilité des résultats est discutable puisque rien n'indique qu'il soit possible de définir ou de forcer un patron pour l'arrangement des particules fines.

Alonso et al. ont démontré que le meilleur arrangement possible est hexagonal, ce qui correspond à environ 91% du nombre de particules calculé par l'équation 3.1. Le pire arrangement correspond à un arrangement aléatoire des particules fines sur les particules hôtes. En supposant un excès de fines et une distance entre les particules correspondant à $4/3$ de leur diamètre, on obtient une valeur d'environ 51% de la fraction de fines calculée par l'équation 3.1. (Alonso and Alguacil, 1999)

3.3.3 Mécanisme du mélange ordonné et de l'enrobage à sec

Les équipements d'enrobage à sec utilisent le principe du mélange ordonné. Cependant, pour créer les unités composites, il est nécessaire de mettre les différents types de particules en contact. Les particules fines ont généralement tendance à former des agglomérats due à l'importance des forces de Van der Waals et de la cohésion par rapport aux forces externes. Ainsi, les équipements d'enrobage à sec doivent d'abord fournir suffisamment d'énergie mécanique pour briser ces agglomérats.

Par la suite, pour obtenir des unités composites, il est nécessaire que les équipements génèrent suffisamment de collisions pour favoriser la création de liaisons de Van der Waals. Pour ce faire, il faut générer des collisions particules-particules, qui sont assurées par le grand nombre de particules dans le système et les surfaces de l'équipement.

Le mécanisme de formation des unités ordonnées par le mélange à sec a peu été étudié. Certains auteurs ont suggéré des mécanismes à 3 ou à 5 étapes (voir les figures 3.5 et 3.6), mais

s'entendent pour dire que les 2 suggestions sont assez équivalentes puisque la désagglomération des fines se produit tout au long du processus.

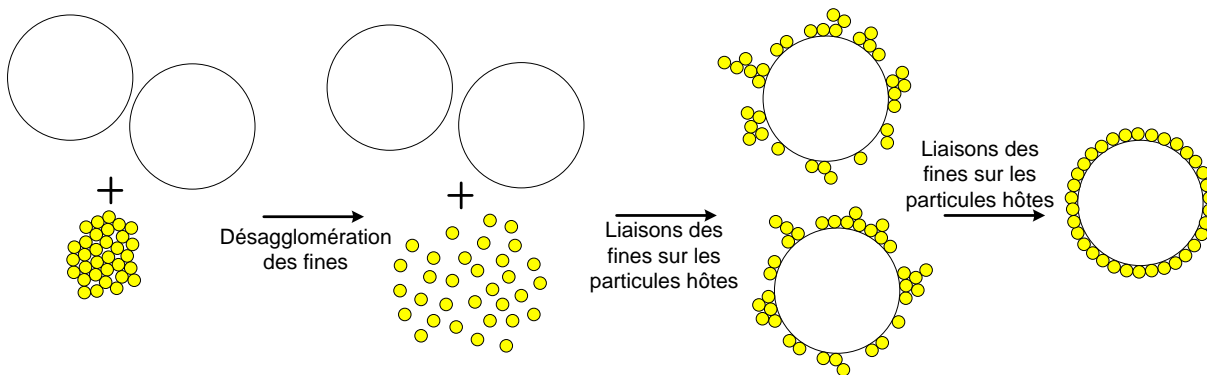


Figure 3.5 Mécanisme proposé en 3 étapes. (Basé sur Saharan et al. (2008))

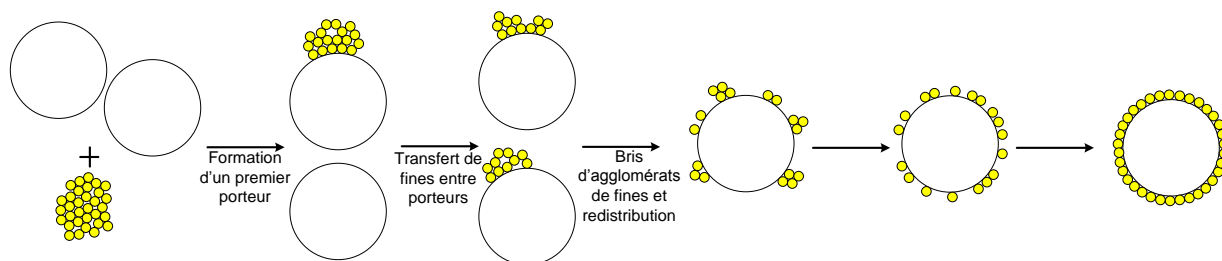


Figure 3.6 Mécanisme proposé en 5 étapes. (Basé sur Alonso and Alguacil (1999))

3.4 Principaux équipements d'enrobage à sec

Il existe plusieurs types d'équipements qui permettent l'enrobage à sec de particules. Certains impliquent des forces de cisaillement et de friction très élevées, alors que d'autres sont moins agressifs. Certains équipements représentatifs de différents modes de fonctionnement sont présentés dans la section suivante.

3.4.1 AMS Mechanofusion system (Hosokawa Micron Powder)

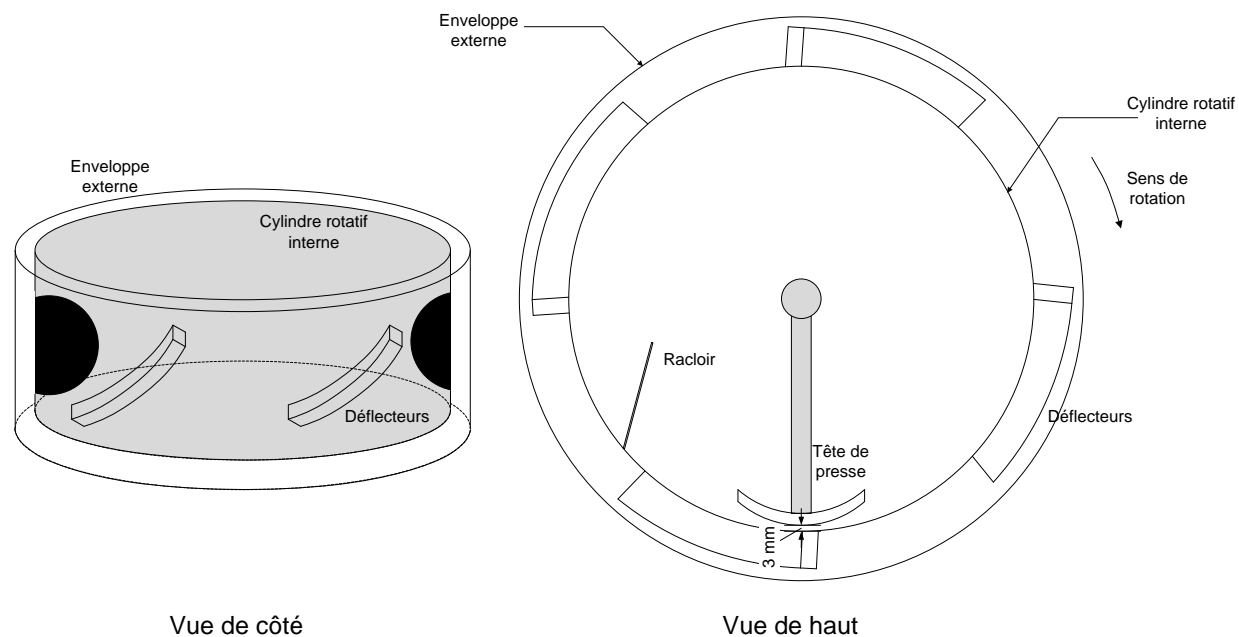


Figure 3.7 Représentation du Mechanofusion (Hosokawa Micron Corp.). Basé sur Naito et al. (1993)

Le procédé appelé AMS Mechanofusion a d'abord été développé comme outils de broyage par la compagnie Hosokawa Micron Corporation. C'est l'un des premiers équipements utilisés dans le but de favoriser l'enrobage à sec de particules. (Pfeffer et al., 2001; Hosokawa et al., 1988).

Cet appareil est composé de deux cylindres concentriques. Le cylindre intérieur comporte 2 trous circulaires et tourne à haute vitesse (jusqu'à 6000 rpm, (Hosokawa)), par la force centrifuge, la poudre est poussée vers l'espace entre les 2 cylindres et des déflecteurs la ramène vers l'intérieur (voir fig. 3.7).

L'intérieur du système comporte une tête et un racloir fixe. La tête permet de compresser les poudres et d'engendrer de fortes contraintes de cisaillement et de friction. Le racloir permet à la poudre de se décoller de la paroi et de voyager dans l'appareil.

Plusieurs études ont été menées afin de mieux comprendre le principe de fonctionnement

du AMS-Mechanofusion, le rôle joué par chacune des pièces de l'équipement et le comportement de différents couples de particules hôtes et invitées (entre autres : (Zhou et al., 2011; Yokoyama et al., 1987; Naito et al., 1993)). Ces études ont montré que le système permet d'obtenir des particules composites (particules ordonnées) avec une grande variété d'espèces, mais que le ratio de tailles de particules et le nombre de fines et de particules hôtes est critique. De plus, il a été montré que le temps de procédé est assez court.

Des études ont été menées afin de modéliser le comportement des particules dans le cylindre intérieur. Il a été démontré que le système génère de grandes forces normales et de cisaillement, surtout dans l'espacement entre le cylindre et la tête de presse alors que le racloir permet d'augmenter le nombres et l'intensité des collisions entre les particules. En effet, sans le racloir, les particules restent collées à la surface du cylindre (Pfeffer et al., 2001; Dave et al., 2003; Chen et al., 2004). Ces études comportent certaines faiblesses, entre autres, elles ne tiennent compte que des particules hôtes. Inclure les particules fines demanderait trop de temps de calcul et la modélisation des collisions et des interactions est difficile puisque ces mécanismes ne sont pas bien compris à l'heure actuelle.

3.4.2 Nobilta (Hosokawa Micron Powder)

Le Nobilta a été développé après le AMS Méchanofusion et présente une conception qui permet un nettoyage plus facile et un meilleur contrôle de la température du lit de poudre (Hosokawa; Huang, 2014).

Le Nobilta est composé d'un rotor sur lequel sont fixées 4 séries de 2 hélices recourbées. Le rotor est placé dans une chambre horizontale et l'espacement entre les hélices et la surface de la chambre varie de 1 à 3 mm. La figure 3.8 présente l'intérieur du modèle laboratoire du Nobilta (Nob-Mini). Une chemise de refroidissement entoure le cylindre et la plaque avant. Il est aussi possible de faire circuler un fluide de refroidissement dans le rotor. (Huang, 2014; Hosokawa; Zhou et al., 2011)

Peu d'études ont été réalisées sur les performances du Nobilta. Zhou et al. ont montré que le système est en mesure d'améliorer les propriétés d'écoulement de poudres pharmaceutiques en dispersant un lubrifiant sur des particules hôtes tout en évitant de créer trop d'attrition qui aurait un effet néfaste sur les propriétés sur les particules hôtes. (Zhou et al., 2011)



Figure 3.8 Image de l'intérieur d'un Nobilta, (tiré de (Zhou et al., 2011))

Le Nobilta semble être une technologie intéressante pour l'amélioration des propriétés visées initialement pour ces travaux de recherche. En effet, le fabricant stipule que le Nobilta permet de disperser efficacement des fines pour qu'elles se fixent à la surface de particules hôtes. De plus, le Nobilta permettrait d'améliorer les propriétés d'écoulement des poudres en lissant la surface et en sphéronisant les particules (Hosokawa). Ainsi, le Nobilta a été évalué dans les travaux qui sont présentés dans ce document.

3.4.3 Hybridizer (Nara Machinery)

Le système Hybridizer a été développé par la compagnie Nara Machinery. Il est composé d'un rotor qui comporte 6 pales (semblable à une turbine Rushton (Lecoq et al., 2011)) placé dans un cylindre et d'un circuit de recirculation. Les particules subissent un grand nombre de collisions dans la chambre de rotation et dans le circuit de recirculation puisque le rotor tourne à grande vitesse (5 000 à 16 000 rpm). (Nara; Mujumbar, 2003)

La recirculation permet d'assurer que les particules soient ramenées dans la zone d'impaction entre le rotor et le mur du cylindre pour augmenter le nombre de collisions et la qualité de la couche d'enrobage. Le système comporte une chemise de refroidissement. La figure 3.9 présente un schéma de l'intérieur du système.

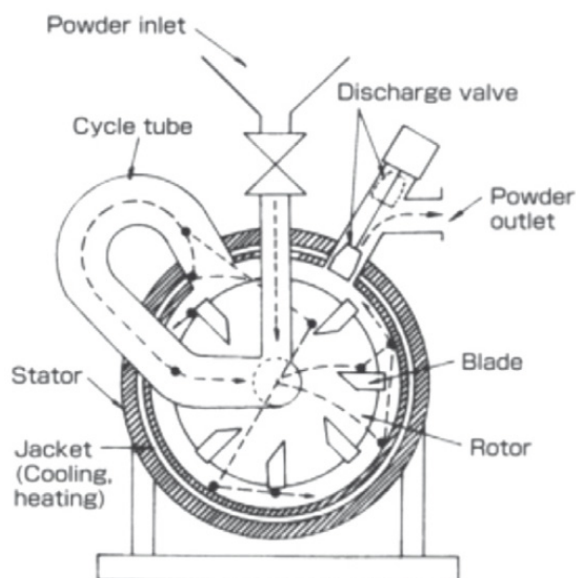


Figure 3.9 Schéma du système Hybridizer de Nara Machinery (Nara))

Plusieurs études ont été menées sur l'enrobage à sec de particules en utilisant le système Hybridizer. Les différentes études montrent que le Hybridizer permet d'améliorer la surface et la forme des particules, d'obtenir une bonne dispersion et un bon enrobage des fines sur les grosses particules. (Böhm et al., 2004; Ouabbas et al., 2007)

Certains auteurs ont tenté de modéliser le comportement des poudres dans le système avec un succès limité. En effet, il est difficile de modéliser un système avec des particules de tailles aussi différentes et le grand nombre de collisions qui se produisent dans l'appareil. D'autres travaux ont tenté d'évaluer les profils de vitesse et de température dans le système. (Lecoq et al., 2011; Mujumbar, 2003; Dave et al., 2003)

Le système Hybridizer semble prometteur dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire, mais sa capacité volumique est trop petite pour une utilisation en production manufacturière (Nara). Cette technologie n'a donc pas été évaluée.

3.4.4 Cyclomix (Hosokawa Micron Powder)

Le Cyclomix, de la compagnie Hosokawa, a été développé en tant que mélangeur à haute intensité et il est principalement utilisé à cet effet. Cependant, certains auteurs ont démontré

qu'il est possible d'obtenir de bons résultats d'enrobage à sec avec cet équipement (Sato et al., 2012, 2013; Ouabbas et al., 2009).

Le système est composé d'un cône inversé et d'un rotor. Le rotor est composé de 3 séries de 2 pales situées l'une en face de l'autre. La figure 3.10 présente un schéma de l'intérieur du système.

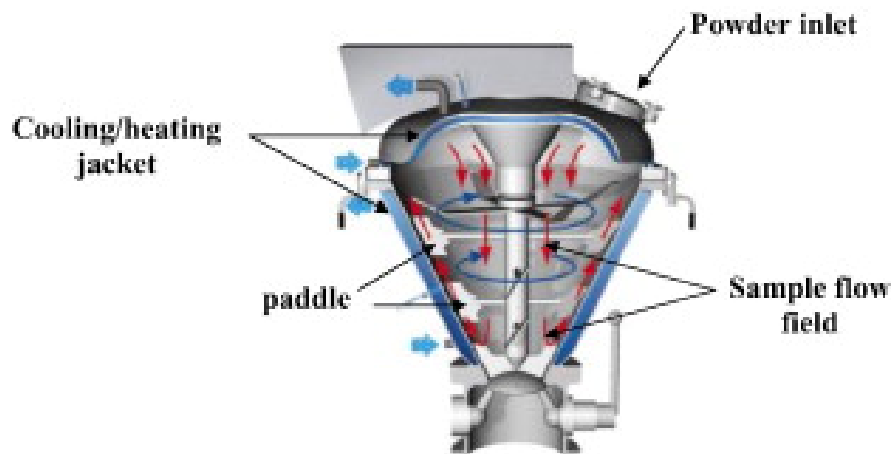


Figure 3.10 Schéma du système Cyclomix (Ouabbas et al., 2009)

Le système Cyclomix semble prometteur, mais il est nécessaire de démontrer que l'énergie et les forces de frictions et de cisaillement sont suffisantes dans le lit de poudres pour générer des collisions entre les particules assez nombreuses et intenses pour disperser les fines et obtenir un degré d'enrobage satisfaisant. Pour cette raison, le Cyclomix a été testé dans le cadre de ces travaux.

3.4.5 ResonantAcoustics Mixer (Resodyn Acoustic Mixers)

La technologie appelée RAM, pour ResonantAcoustics Mixer, a elle aussi été développée comme un appareil de mélange. Elle permet de mélanger des systèmes liquides-liquides, liquides-gaz, liquides-solides et solides-solides. Certains auteurs ont démontré la possibilité d'utiliser le RAM pour faire de l'enrobage à sec (Polizzi et al., 2011).

L'équipement génère un champ acoustique à basse fréquence qui permet au système de mélange, composé d'un récipient et d'un arrangement de masses et de ressorts, d'entrer en

résonance mécanique. Ainsi, les particules entrent en collisions partout dans le récipient, ce qui permet d'achever un mélange efficace rapidement.

Un avantage considérable du système RAM est que l'action de mélange est uniforme dans la poudre, contrairement à un mélangeur classique, où l'action de mélange est localisée autour d'une pièce mobile, généralement en bout de pales. Ainsi, l'intensité locale de mélange est moins élevée, mais le degré de mélange qu'il est théoriquement possible d'atteindre dans l'entièreté du système est le même. Une application possible est donc dans le cas de systèmes particuliers sensibles aux températures élevées et aux hauts degrés de cisaillement. (Resodyne)

3.4.6 Technologies alternatives

Il existe d'autres technologies qui permettent d'obtenir des résultats semblables aux équipements présentés ci-dessus. Certaines, comme le Thêta Composer, de la compagnie Tokuju, ont un volume trop limité pour atteindre le niveau de production spécifié dans les objectifs de ces travaux (Miyunami, 1994; Tokuju). Un autre système, le Magnetically Assisted Impaction Coater (MAIC) de la compagnie Aveka, a un principe de fonctionnement qui soulève des inquiétudes par rapport à la contamination du produit par des portions du système et demandait des investissements trop importants pour organiser des essais (Hendrickson and Abbott, 1999; Rueb, 2015). Finalement, de nouveaux systèmes sont en phase de développement, comme le Rotating Fluidized Bed Coater (Pfeffer et al., 2001), il n'a donc pas été possible de les évaluer.

3.5 Caractérisation

Dans le cadre de ces travaux de recherche, plusieurs équipements et techniques de caractérisation ont été utilisés pour comparer la performance générale des procédés de granulation les uns par rapport aux autres. Les différentes techniques sont présentées dans cette section. Certaines techniques assez répandues ne seront pas couvertes en détail.

3.5.1 Analyse de distribution de taille de particule

L'analyse de la distribution de taille de particules a été effectuée à l'aide d'un granulomètre à diffraction laser. La technique consiste à disperser un échantillon de poudre dans une chambre de mesure. Un laser passe alors dans l'échantillon et des détecteurs analysent l'intensité de la lumière diffractée en fonction de l'angle de diffraction. Les grosses particules diffractent le laser avec un petit angle, alors que les petites particules diffractent avec un angle plus grand. La taille des particules est calculée en utilisant la théorie de Mie. Celle-ci stipule que lorsqu'un faisceau lumineux (le laser) rencontre une particule sphérique, la lumière est diffractée et conserve la même longueur d'onde. Ainsi, il est possible de mesurer la taille des particules en mesurant l'angle de diffraction des rayons verticaux et horizontaux. Les résultats obtenus correspondent à une distribution de taille de particule des sphères de volume équivalent. (Hahn, 2009; Malvern)

3.6 Propriétés rhéologiques des solides divisés

Le comportement des poudres en écoulement ne dépend pas seulement de propriétés intrinsèques et fondamentales de la matière. En effet, l'historique des manipulations et du traitement subi par la poudre a un impact sur les propriétés physiques. Pour cette raison, il est nécessaire de faire une distinction entre une poudre et les particules qui la constitue.

Rhéologie des solides divisés Une poudre est un mélange de particules solides discrètes, d'un gaz, souvent l'air ambiant, et d'eau, adsorbée à la surface ou à l'intérieur de la particule (Freeman, 2013a,b). La présence de ces trois phases amène une complexité qui rend la caractérisation des poudres difficiles. Il est théoriquement possible de prédire le comportement d'une poudre en étudiant les interactions entre particules. Cependant, le nombre et la variabilité des propriétés intrinsèques des particules rendent l'exercice de bâtir un modèle mathématique prédictif quasi impossible avec les moyens actuels. Le nombre de paramètres intrinsèques et de facteurs environnementaux qui ont un impact sur le comportement rhéologique d'une poudre sont trop importants (Schulze, 2008; Freeman, 2013b, 2009). La liste suivante énumère certains de ces paramètres :

Paramètres intrinsèques :

- Taille (distribution) et aire de surface ;
- Forme et texture ;

- Densité ;
- Cohésion et adhésion ;
- Élasticité et plasticité ;

Paramètres environnementaux :

- Consolidation et aération ;
- Vitesse d'écoulement (cisaillement) ;
- Humidité relative ;
- Charge électrostatique ;

Puisqu'il n'existe pas de modèle permettant de prédire le comportement d'une poudre qui tient compte de tous les paramètres influents pendant les différentes étapes de procédé, il a été nécessaire d'identifier des techniques de mesure qui permettent de mesurer le comportement d'une poudre sous différentes conditions opératoires. (Freeman, 2013b; Schulze, 2008; Freeman, 2009)

Pour ce faire, la poudre est considérée comme un élément continu. Des contraintes sont appliquées aux frontières d'éléments de volume de la poudre et les déplacements résultants sont mesurés. La taille de l'élément de volume doit être grande par rapport aux particules pour que les interactions locales n'aient pas d'impact sur la mesure. (Schulze, 2008)

Il est à noter que certains auteurs ont tenté de définir le comportement rhéologique des poudres en utilisant des outils analogues à ceux utilisés pour mesurer et décrire l'écoulement de liquides (entre autres Barois-Cazenave et al. (1999)). Les résultats ne s'appliquent qu'à une catégorie de poudre spécifique et ne sont pas transférables aux mélanges complexes utilisés dans le cadre de ces travaux.

Par exemple, Barois-Cazenave et al. (Barois-Cazenave et al. (1999)) ont présenté un rhéomètre traditionnel équipé d'un module qui permet de faire vibrer la poudre dans le contenant de mesure. Le but de cette technique est de simuler le mouvement brownien afin de diminuer la variabilité des résultats. Les résultats pour un système dont la distribution de taille de particules est très identique sont prometteurs. Dans une poudre plus typique de l'industrie comportant plusieurs types de particules de taille variées, les vibrations causeraient la consolidation et la ségrégation de particules de différentes tailles, ce qui fausserait les mesures.

Rhéomètre à poudre FT4 Dans le cadre de ces travaux, un rhéomètre à poudre a été utilisé afin de comparer le comportement en écoulement des différents échantillons. Le modèle utilisé est le FT4 (Freeman Technology, UK). Cet appareil combine plusieurs modules et outils afin de recréer plusieurs conditions opératoires. Il permet entre autres de mesurer les paramètres suivants :

Propriétés vrac :

- Densité de la poudre ;
- Compressibilité ;
- Perméabilité ;

Écoulement - Module dynamique

- Énergie d'écoulement en milieu confiné et en milieu non confiné ;
- Énergie d'écoulement à vitesse variable ;
- Stabilité ;

Cellule de cisaillement

- Indice de cohésion ;
- Fonction d'écoulement (Flow Function) ;
- Angle interne de friction.

L'appareil de mesure comprend un module permettant à l'hélice et aux têtes de mesure de descendre à vitesse constante dans la colonne de poudre. L'appareil comporte des capteurs permettant de mesurer le poids des échantillons ainsi que le couple et la force exercés lors de la réalisation des divers tests. Il est relié à un ordinateur équipé de logiciels permettant d'interpréter les résultats, aussi fourni par Freeman Technology.

Les récipients pour réaliser les mesures sont cylindriques (10 mm et 50 mm de diamètre), en borosilicate et comporte un système permettant d'obtenir un volume précis de poudre. Des hélices et plusieurs types de têtes sont disponibles. (Freeman et al., 2009; ASTM)

Il est possible de mesurer des propriétés intensives des poudres avec le FT4, comme la densité, la perméabilité et l'indice de compressibilité. (Freeman)

FT4 - Module dynamique Le module dynamique permet de mesurer l'énergie nécessaire pour obtenir un patron d'écoulement dans une colonne de poudre. Pour ce faire, une hélice en rotation descend à vitesse constante dans le lit de poudre. L'énergie et le couple nécessaires pour conserver une vitesse constante en bout de pale sont mesurés. Les données brutes sont analysées par le logiciel de Freeman Technology de la façon suivante (Hare et al., 2015) :

$$W = \int_{h_1}^{h_2} \left(\frac{\tau}{R \tan \alpha} + F_{base} \right) dh \quad (3.3)$$

W = Travail (mJ) (le logiciel réfère au *Basic Flow Energy* (BFE));

h = Position (mm) de l'hélice ;

τ = Couple (mJ*mm) ;

R = Rayon de l'hélice (mm) ;

α = angle de l'hélice ;

F_{base} = Force verticale mesurée à la base de la colonne, corrigée pour le poids.

Plusieurs caractéristiques de la poudre peuvent être déduites de cette mesure (Freeman, 2007, 2003; Freeman Technology, 2008a, 2007, 2008b). Entre autres, il est possible de :

- Comparer la tendance à l'écoulement de 2 ou plusieurs poudres ;
- Évaluer la tendance à la ségrégation de poudres ;
- Évaluer l'impact du degré d'aération d'une poudre ;
- Évaluer la tendance à l'attrition d'une poudre ;
- Évaluer la tendance à l'agglomération d'une poudre.

FT4 - Cellule de cisaillement La cellule de cisaillement du rhéomètre est de type torsionnelle. Elle utilise une tête ronde qui applique une pression normale sur la poudre et un mouvement rotationnel. L'appareil mesure la force nécessaire pour obtenir une faille de la poudre, c'est-à-dire au moment où la tête commence à tourner et donc que les particules bougent les unes par rapport aux autres en suivant des plans de glissement (ASTM; Léonard and Abatzoglou, 2010). Les résultats sont analysés en utilisant la technique des cercles de Mohr (pour plus de détails, se référer à l'annexe B et à (Schulze, 2008; Rhodes, 1998)).

L'utilisation de la cellule de cisaillement torsionnelle permet de comparer les échantillons les uns par rapport aux autres, mais ne permet pas nécessairement d'obtenir des résultats qui soient comparables directement avec ceux mesurés avec un autre type de cellules de cisaillement (par exemple, une cellule translationnelle telle que décrite par Jenike) (Léonard and Abatzoglou, 2010). Cependant, dans le cadre de ces travaux, les mesures sont prises à titre comparatif exclusivement et le même protocole sera appliqué pour toutes les mesures.

CHAPITRE 4 DÉMARCHE ET ORGANISATION DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET DU DOCUMENT

La technique d'enrobage à sec semble prometteuse pour remplacer le procédé de compacteur à rouleaux dans le cadre des objectifs fixés pour ces travaux. En effet, les procédés d'enrobage à sec permettent théoriquement de disperser les particules fines et cohésives et de former de nouvelles particules multicomposites où les fines se retrouvent collées à la surface des particules hôtes. Ces deux processus permettent théoriquement d'assurer que le mélange soit homogène et, si les liens électrostatiques sont assez forts, de prévenir la ségrégation dans les opérations unitaires subséquentes. De plus, le processus de sphéronisation devrait théoriquement améliorer les propriétés d'écoulement. Puisque les procédés d'enrobage à sec ne compactent pas les particules, les poudres produites par les procédés d'enrobage à sec devraient avoir un meilleur profil de compression.

Des essais ont été organisés sur des équipements d'enrobage à sec afin de caractériser les mélanges de poudre obtenus selon les propriétés associées aux critères de qualité visés par cette étude. Des mélanges similaires ont aussi été produits par le procédé actuel de granulation à sec afin de comparer les performances des mélanges issus des deux types de procédés.

Les essais ont été menés dans les locaux du fournisseur des équipements d'enrobage à sec et des coûts importants étaient associés au temps passé sur les équipements. Ainsi, le temps global dédié aux essais était limité, ce qui explique l'établissement d'une priorisation du nombre d'essais sur chacune des technologies évaluées. Le Nobilta, qui semble être la technologie la plus prometteuse pour une application dans le milieu pharmaceutique, a fait l'objet d'un plan d'expérience factoriel partiel (DoE). Des mélanges comparatifs ont été produits par un collaborateur sur un compresseur à rouleaux dans des locaux du partenaire industriel et adjoint aux mélanges fabriqués par le Nobilta pour les étapes de caractérisation. La méthodologie ainsi que la présentation et l'analyse des résultats de ces essais sur le Nobilta et le compacteur à rouleaux sont présentés dans le chapitre 5.

Des essais de moindre envergure ont été organisés sur le AMS-Lab et sur le Cyclomix. La méthodologie, les résultats des tests de caractérisation et la comparaison des performances de ces équipements avec celles du Nobilta sont présentés dans le chapitre 6. La liste complète des essais produits dans le cadre de ces travaux est disponible en annexe A

CHAPITRE 5 ARTICLE 1 : EVALUATION OF A DRY COATING TECHNOLOGY AS A SUBSTITUTE FOR ROLLER COMPACTION FOR DRY AGGLOMERATION APPLICATIONS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Sophie Hudon

Polytechnique Montréal, 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, Quebec, Canada
Pfizer, 1025 Boul. Marcel-Laurin, Ville Saint-Laurent, Quebec, Canada

Pierre-Philippe Lapointe-Garant

Jean-Sébastien Simard

Pfizer, 1025 Boul. Marcel-Laurin, Ville Saint-Laurent, Quebec, Canada

Albert Pichieri

Stephen Hammond

George Sienkiewicz

Pfizer, 100 US-206, Peapack, NJ, United States

Nicolas Abatzoglou

Université de Sherbrooke, 2500 boul. de l'Université, Sherbrooke, Quebec, Canada ¹

Michel Perrier

Polytechnique Montréal, 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, Quebec, Canada

Article submitted to Powder Technology in December 2016

5.1 Introduction

Granulation is widely used in the pharmaceutical industry to ensure homogeneity of the active pharmaceutical ingredient (API), enhance flow properties, densify the material, decrease generation of fines and ensure a better control over the mixture by choosing the desired flowability. Wet granulation is a common granulation technique, but it requires a drying process that is time and energy consuming. To limit production costs and the utilization

1. Corresponding author : nicolas.abatzoglou@usherbrooke.ca

of solvents, dry granulation has become a popular alternative to wet granulation whenever this is possible without affecting the quality of the components, mainly the APIs (Active Pharmaceutical Ingredients). It is also better suited to the granulation of materials that are sensitive to humidity or heat. (Osborne et al., 2013; Teng et al., 2009)

Dry granulation Dry agglomeration is usually performed using roller compaction dry granulation. This technology consists of: (1) an agglomeration step and (2) a comminution step, as described on figure 5.1. The agglomeration step consists of two roll presses that compress the powder into a ribbon. The comminution step consists of a particle size reduction apparatus and screening. (Teng et al., 2009; Miller, 2005)

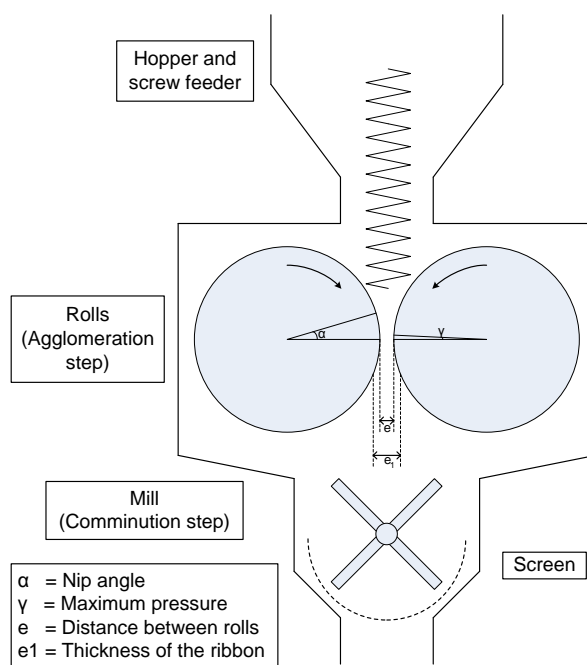


Figure 5.1 Representation of roller compaction technology, inspired by (Miller, 2005; van Gessel et al., 2009)

Roller compaction has many advantages when compared with traditional wet granulation; these are: it does not require a drying step, it requires less maintenance and it is a continuous process (Miller, 2005). However, many operators and scientists in the pharmaceutical industry had experienced hurdles with this technology:

- With some products, the comminution step generates fines, which can lead to downstream segregation of the API; (Kleinebudde, 2004)

- Some materials can lose their compressibility at the tablet press once they have been processed by roller compaction. This phenomenon is called work hardening; (Kleinebudde, 2004; Perez-Gandarillas et al., 2015)
- Poor control of the pressure along the rolls could lead to losses in homogeneity in the granules due to differences in granule strength and density. (Kleinebudde, 2004)

These hurdles lead to the need to find alternative dry agglomeration technologies that would have similar or better performance than roller compaction dry granulation, but would not be associated with the problems cited above. This is the main objective of the work.

To evaluate the performances of an alternative technology, four critical quality attributes were identified: increasing powder flowability, obtain good tablet compressibility, minimize segregation and ensure homogeneity of the components. Ensuring a good dissolution profile is also important for this application, but the impact of the targeted technology on the dissolution profile will be evaluated in future steps of this study.

Dry coating has been identified as a potential alternative dry agglomeration technology to roller compaction. Dry coating technologies produce structured granules where a finer material (guest particles) is coated on the surface of a coarser carrier material (host particles). This principle arises from the fact that dry coating apparatus have 3 effects related to the improvement of the targeted powder critical quality attributes: dispersion of fines, formation of composed particles, changes of shape and surface characteristic of the particles. (Hosokawa; Nara)

The dispersion of the guest particles and the formation of composed particles leads to increasing homogeneity and limits downstream segregation, assuming that the bonds between the particles are strong enough to prevent de-agglomeration in downstream processes. Modifications in shape and surface of the particles improve flowability. Finally, since dry coating does is not compression process, powders processed by such equipment should have a better compression behavior at the tablet press than powders processed by roller compaction.

Different technologies exist to achieve dry coating (Pfeffer et al., 2001; Saharan et al., 2008). They act as high intensity mixers designed to bring mechanical energy into the powder bed by impact, shear and friction while limiting attrition and particle breakage.

5.2 Theory and Calculation

Mechanism Dry coating is based on the principle of ordered mixing, introduced by Hersey (Hersey, 1975). Ordered mixing occurs because of physico-chemical surface interactions between particles of highly different size (minimal diameter ratio of 10 to 1 between the coarse and the fine particles). This principle explains that fine and cohesive particles, when properly dispersed in the powder blend, have a tendency to stick to the surface of coarse particles, mainly due to Van der Waals interactions.

When the ratio of diameters is high enough, the adhesive forces associated with surface attraction become greater than the repulsive forces applied by the environment on the particles, mainly associated with gravity and inertia (Parikh, 2005; Pietsch, 2002). The resulting powder is then composed of similarly structured units where the fines are coated on the surface of the coarser particles.

The mechanism of dry coating is not fully understood. Various qualitative models have been developed (Pfeffer et al., 2001; Saharan et al., 2008). Alonso and Alguacil proposed a quantitative model, but this model does not completely explain the phenomenon (Alonso and Alguacil, 2001). The state of the art is the assumption of a mechanism in 3 steps, shown in figure 5.2 (Pfeffer et al., 2001; Saharan et al., 2008). The mechanism is described qualitatively as: (1) dispersion of the fine components, (2) bounding of the fine particles on the surface of the coarser particles and (3) redistribution of the fines in a more even coating.

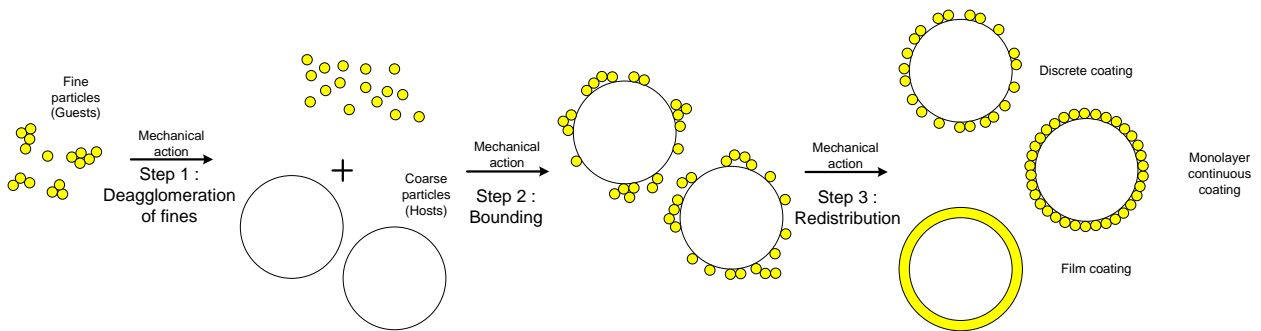


Figure 5.2 Dry coating mechanism in 3 steps

Fig. 5.2 presents different types of final coatings (discrete, continuous or film coating). The type of coating achieved depends on the physical properties of the coating material,

the intensity of the mixing and the ratio of the number of fines particles per host particle in the blend, which influences the number of fines available to cover the surface of the coarse particles. The objective of the coating must be taken in account when defining the formulation; if the objective is to achieve a perfect coating of the core (for example, in taste masking applications), an excess of fines can be used and vice versa.

Forces involved in particle bonding The forces involved in dry powder agglomeration and more particularly in dry coating are mainly electrostatic forces at the surface of the particles (Van der Waals interactions). For some materials, it is supposed that interlocking and mechanical deformation also occur. (Parikh, 2005; Pietsch, 2002)

For materials with low melting point and/or glass transition temperature, dry coating can lead to the sintering of the guest or the core particles, which leads to fusion of the surfaces of both materials. For some materials, it is possible to observe surface chemical reactions leading to the formation of solid bridges and hydrogen bonds (Saharan et al., 2008). In this work, such interactions are typically avoided since pharmaceutical materials are often heat sensitive and chemical reactions are not tolerated in a granulation step.

Weight distribution calculations To calculate the weight distribution of each material in the powder, basic geometrical calculations are used. The calculation is used to evaluate the number of guest particles required to obtain a monolayer of guest particles that would ensure a 100% coverage of the surface of the host particles. The preferred method is presented (Gera et al., 2010):

The mass percentage of fine particles is calculated by assuming a sphere of $D + d$ diameter where the fines recovered 100% of the surface available. Hence, it takes in account the thickness of the fine particles.

$$G_{wt\%} = \frac{Nd^3\rho_{fine}}{(D^3\rho_{core}) + (Nd^3\rho_{fine})} * 100 \quad (5.1)$$

Where

$$N = \frac{4(D + d)^2}{d^2} \quad (5.2)$$

N = Number of guest particles
 d = Diameter of the guest particles
 D = Diameter of the core particles
 ρ = Density of the particles

The maximal surface coverage of the core particles corresponds to an hexagonal arrangement while the minimal coverage is approximated by a random packing of the guest particles, which correspond to respectively 91% and 51% of the number of guest coated at the surface of the host particles (calculated in eq. 5.2) as presented by Alonso and al. (Alonso and Alguacil, 1999)

5.3 Material and Methods

Dry coating apparatus Dry coating apparatus are high intensity mixers with different working principles. They all intend to promote particle-particle collisions. Some technologies use high speed agitators, (Hybridizer (Nara Machinery, Co. Ltd. Japan), Nobilta (Hosokawa Micron Powder Systems, NJ)), others use techniques such as vibrating or rotating the entire powder container (ResonantAcoustic Mixing technology (Resodyne Acoustic Mixers inc., MT), Theta-composer (Tokuju Corp. Japan)), using a moving medium into the powder bed (Magnetically Assisted Impaction Coating, Aveka inc., Minnesota, United States) or using a fluidized bed. A detailed description for most of them is available in the literature (Pfeffer et al., 2001; Saharan et al., 2008; Polizzi et al., 2011).

Selected technologies For this work, the Nobilta (Hosokawa Micron Powder Systems, (Hosokawa)) was selected as a representative technology to assess the performance of dry coating versus roller compaction. The selection was based on the following criteria : batch size (or throughput when compared to continuous equipment), processing time, unit size and footprint, vendor support, preventive maintenance requirements, development stage of the technology and maturity of the technology for pharmaceutical industry requirements. Other types equipment were also considered and will be tested in future work.

The pilot scale NOB-130 equipment was used for the trials. It is composed of a horizontal casing (including a cooling jacket) and a rotating shaft with paddles in an alternate orienta-

tion. The gap between the paddles and the wall of the casing is approximately 3 mm. The energy is theoretically high enough to disperse the fines, while minimizing attrition of the particles. (Zhou et al., 2010)

Control samples Control samples were produced via roller compaction using the same formulations used with the Nobilta. The initial mixing was done using a Turbula blender (Glen Mills inc., New Jersey, United States). A Gerteis mini-pactor (Gerteis Maschinen, Switzerland) was used (3 mm gap, 5 rpm, 7 kN/cm) with a 8 mm screen. The operating conditions are typical for this type of blend, but they were not optimized for the formulations.

Formulation A placebo formulation was used for this study. The materials used for the formulation is presented in table 5.1. The formulation is presented in table 5.2. Please note that the ferrous oxide was used as a visual tracer to evaluate the homogeneity of the blend. It was not intended as an API surrogate.

Table 5.1 Materials used for the placebo formulation

Material	Grade	Manufacturer
Microcrystalline Cellulose	Avicel PH102	FMC Corp.
Microcrystalline Cellulose	Avicel LM200	FMC Corp.
Lactose Monohydrate	FastFlo 316	Foremost
Dibasic Calcium Phosphate	Di-Cafos A60	Budenheim
Croscarmellose Sodium	Ac-Di-Sol	FMC Corp.
Ferrous oxide	Ferroxide	Colorcon

Table 5.2 Formulation

Material	Weight distribution
Microcrystalline Cellulose	60%
Lactose	5 or 30%
Dibasic Calcium Phosphate	5 or 30%
Croscarmellose Sodium	3%
Ferrous Oxide	1%

Design Of Experiments (DOE) A partial factorial design with 2 center points was used for the trials on the Nobilta. The DOE factors were : (1) microcrystalline cellulose (MCC) grade, (2) rotor speed, (3) process time and (4) ratio of dibasic calcium phosphate (DCP) over lactose. The same formulations were used for the production of the control batches using roller compaction. Table 5.3 presents the value of the DOE parameters for each Nobilta batch and the corresponding roller compaction batches.

Table 5.3 Description of the samples based on the partial DOE

Sample identification	Process	MCC grade	Ratio DCP:Lactose	Rotor speed (rpm)	Processing time (min)
NOB-1-2000-5	Nobilta	LM200	1 : 6	2000	5
NOB-1-1500-10	Nobilta	LM200	1 : 6	1500	10
RC-1	Roller Compaction	LM200	1 : 6	N/A	N/A
NOB-2-2000-10	Nobilta	LM200	6 : 1	2000	10
NOB-2-1500-5	Nobilta	LM200	6 : 1	1500	5
RC-2	Roller Compaction	LM200	6 : 1	N/A	N/A
NOB-3-2000-5	Nobilta	PH102	6 : 1	2000	5
NOB-3-1500-10	Nobilta	PH102	6 : 1	1500	10
RC-3	Roller Compaction	PH102	6 : 1	N/A	N/A
NOB-4-2000-10	Nobilta	PH102	1 : 6	2000	10
NOB-4-1500-5	Nobilta	PH102	1 : 6	1500	5
RC-4	Roller Compaction	PH102	1 : 6	N/A	N/A
NOB-5-1750-7.5-1	Nobilta	LM200/PH102	1 : 1	1750	7.5
NOB-5-1750-7.5-2	Nobilta	LM200/PH102	1 : 1	1750	7.5
RC-5	Roller Compaction	LM200/PH102	1 : 1	N/A	N/A

Prior to the DOE batches, some primary runs were processed in order to fix the low and high values of the DOE factors, to evaluate the level of attrition and the effectiveness of the coating of fines on core particles. Table 5.4 presents the details of these primary batches.

The batches NOB-LM200-2000-20 and NOB-PH101-2000-20 NOB-PH102-2000-20 were used

Table 5.4 Details of the primary run on the Nobilta

Sample identification	Material	Process	Rotor speed (rpm)	Processing time (min)
RM-LM200	MCC LM200	Raw material	N/A	N/A
RM-PH102	MCC PH102	Raw material	N/A	N/A
RM-PH101	MCC PH101	Raw material	N/A	N/A
RM-DCP	DCP	Raw material	N/A	N/A
RM-Lactose	Lactose	Raw material	N/A	N/A
RM-Crosc	Croscarmellose sodium	Raw material	N/A	N/A
RM-FeOxide	Ferrous oxide	Raw material	N/A	N/A
NOB-LM200-2000-20	MCC LM200	Nobilta	2000	20
NOB-PH102-2000-20	MCC PH102	Nobilta	2000	20
NOB-PH101-2000-20	MCC PH101	Nobilta	2000	20
NOB-Dye-2000-20	MCC LM200 and dye	Nobilta	2000	20
NOB-Dye-1500-20	MCC LM200 and dye	Nobilta	2000	20
NOB-DCP-1500-10	DCP	Nobilta	1500	10
NOB-DCP-2000-10	DCP	Nobilta	2000	10

to fix the operating parameters and evaluate the behavior of plastic excipient in the Nobilta, especially the level of attrition. The batches NOB-Dye-2000-20 and NOB-Dye-1500-20 were used to evaluate the coating of the dye on the MCC. Finally, the batches NOB-DCP-1500-10 and NOB-DCP-2000-10 were used to evaluate the behavior and attrition level of a brittle excipient.

Characterization Different characterization techniques were used to evaluate the performance of the agglomeration technologies in accordance with the four targeted critical quality attributes for this work. Table 5.5 presents an overview of the techniques and the corresponding CQA assessments.

Particle size distributions were measured with a laser diffraction technique, using a Mastersizer 3000 coupled with the Aero S dry powder dispersion apparatus (Malvern Instruments Ltd, United Kingdom).

Table 5.5 Characterization tests and related CQA assessment

Property	Technique	Corresponding CQAs
Particle size	Laser diffraction	Flowability Segregation tendency Homogeneity
Particle shape and surface	Scanning Electron Microscopy (SEM)	Flowability Segregation tendency Homogeneity
Flow Index	Powder Rheometer Bulk density	Flowability Segregation tendency
Shear stress at failure (at given normal stress)	Powder Rheometer	Flowability
Hardness	Hardness on tablets	Compression behavior

Scanning electron microscopy (SEM) (JSM840, JEOL Ltd. Japan and S-3000N, Hitachi Ltd. Japan) was used for a qualitative evaluation of the surface morphology of raw materials and the processed samples. SEM pictures were coupled with energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS) to assess and locate the presence of iron, the fine tracer material, on the particles. Their purpose was mainly to evaluate: (1) if guest particles can be observed on the surface of host particles, (2) spheronization and shape enhancement of the particles and (3) if the surface of the host particles is smoother after the process in the Nobilta.

FT4 Powder rheometer A FT4 Powder Rheometer (Freeman Technology, United Kingdom) was used to evaluate flow properties of the powder samples. The FT4 has been presented in many publications (ASTM; Hare et al., 2015). It has the advantage of measuring a wide variety of powder parameters (amongst other: flow energy, cohesion, bulk density, compression index) using the same benchtop apparatus. For this study, both shear cell and dynamic module were used.

An interesting feature of the FT4 is the conditioning cycle, which allows for more reproducible results than other flow properties assessment methods. During the conditioning step, a blade rotates gently down and up in the powder bed. This step ensures that the air content and consolidation are equivalent between each measurements. (Freeman, 2004)

The dynamic module measures the energy required to establish a flow pattern in the powder using a rotating impeller that descends at a constant speed (blade tip speed and vertical movement). The torque acting on the impeller and the vertical force measured at the bottom of the powder column are recorded and the integral of the combined data over the traveled distance corresponds to the Basic Flowability Energy (BFE), which is used to indicate flow tendency in a constrained environment. (Hare et al., 2015) The detailed test procedures are highly automated and presented in the apparatus documentation. (Freeman Technology, 2008a, 2007, 2008b)

The Basic Flow Energy (BFE, measured in mJ) was used to evaluate the energy required to obtain a flow pattern in a powder in a constrained environment. The seventh measurement of the test sequence is used for comparison between different powders.

The shear cell module measures the flow properties of particles when compacted at a given value. The FT4 is equipped with a rotational shear cell. A press head applies a precise normal force while rotating. The rotational force required to generate granular flow (or failure) in the powder bed is recorded. A more detailed description of the shear cell configuration and test procedure is available in different publications, in the apparatus documentation and in the ASTM standard procedure ASTM D7891. (ASTM; Technology, 2010; Léonard and Abatzoglou, 2010)

Shear stress at failure under 3 kPa and 7 kPa normal stresses were used to compare shear cell results. Since the powders used for this study have a highly non-cohesive behavior, the Mohr-circle model (Rhodes, 1998; Schulze, 2008) leads to slightly negative cohesion values, which is not physically possible. The model is based on the assumption that there is a linear correlation between shear stress at failure and normal stress applied during the test. This assumption is true for cohesive powders, but does not describe very well non-cohesive powders, especially at low normal stresses. However, it is possible to compare directly the shear stress at failure for a given normal stress.

The FT4 data were also used to evaluate the segregation tendency and stability of the powders using the dynamic module.

The bulk density was measured by traditional means using a tapped density equipment.

The powders were compressed into tablets using round embossed punches on a manually operated single punch hydraulic press at 2,500 psi (Enerpac P-142, Enerpac, MTCM-I, GlobePharma (Enerpac; GlobePharma)). A hardness tester was used to evaluate the hardness of the tablets (HT-500S, Key International inc, New Jersey, United-States).

5.4 Results and Discussion

Raw materials and initial batches Characterization tests were run on the raw materials and on the product of the exploratory batches. These tests were mainly conducted to validate that the powder attrition was limited and that fine particles were effectively coated on the coarse particles. Particle size distribution and bulk density were measured, when relevant. SEM pictures were taken for selected raw materials and initial batches. FT4 measurements were done on selected materials to evaluate flow properties on ductile (MCC) and brittle (DCP) excipients. The results are presented in table 5.6 and in figure 5.3 to 5.8. The designation was presented in table 5.4.

In table 5.6, the span is calculated by the ratio of the difference between D_{90} and D_{10} over the D_{50} value. This value indicates if a particle size distribution is narrow or broad.

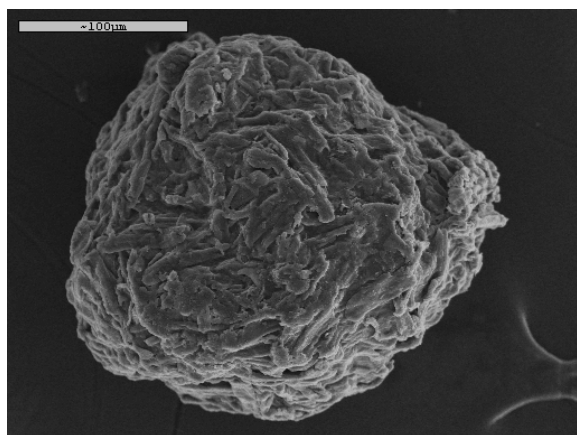


Figure 5.3 SEM picture of RM-LM200

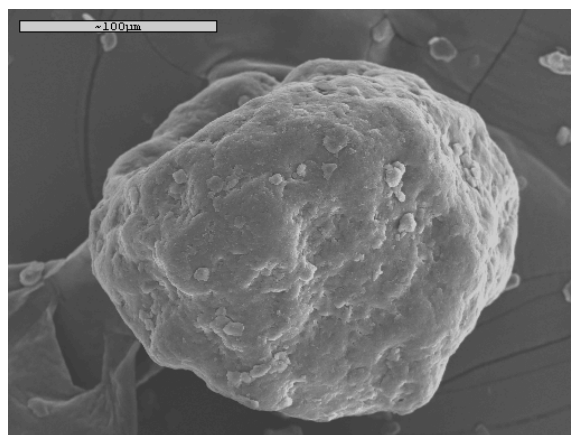


Figure 5.4 SEM picture of NOB-LM-2000-20

Table 5.6 Flow properties of raw materials and of exploratory batches

Sample	Density (g/cm ³)	Particle size				Basic Flow Energy (mJ)	Shear stress (kPa)	
		D ₁₀ (μm)	D _[4,3] (μm)	D ₉₀ (μm)	Span		3 kPa Nor- mal stress	7 kPa Nor- mal stress
RM-LM200	0.366	70.5	191.0	319.0	1.35	143	1.48	3.73
RM-PH102	0.371	32.2	115.0	209.0	1.67	187	2.00	4.67
RM-PH101	0.357	21.9	70.5	131.0	1.73	255	2.68	5.61
RM-DCP	0.930	12.8	156	272	1.62	413	1.80	4.24
RM-Lactose	0.611	59.0	127.0	207.0	1.23	N/A	N/A	N/A
RM-Crosc	N/A	19.3	57.5	116.0	2.14	N/A	N/A	N/A
RM-FeOxide	N/A	0.5	8.1	18.1	2.60	N/A	N/A	N/A
NOB-LM200- 2000-20	0.498	17.0	196.0	331.0	1.57	165	1.59	3.77
NOB-PH102- 2000-20	0.510	26.5	103.0	195.0	1.86	219	1.86	4.40
NOB-PH101- 2000-20	0.505	12.4	56.0	116.0	2.30	174	2.64	5.50
NOB-Dye-2000- 20	0.495	18.2	195.0	334.0	1.62	N/A	N/A	N/A
NOB-Dye-1500- 20	0.448	55.3	193.0	327.0	1.44	N/A	N/A	N/A
NOB-DCP- 1500-10	1.120	88.0	188.0	297.0	1.14	N/A	N/A	N/A
NOB-DCP- 2000-10	1.175	10.9	172.0	280.0	1.26	347	1.47	3.37

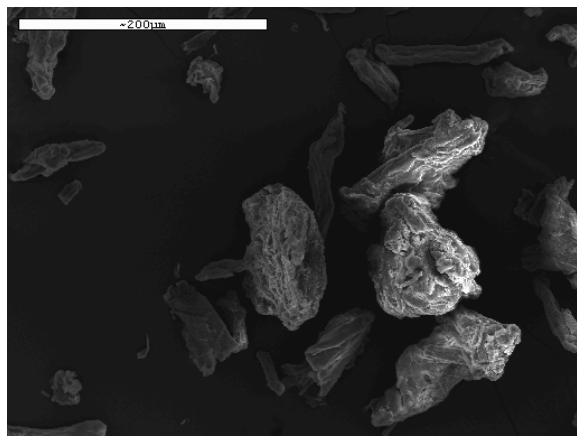


Figure 5.5 SEM picture of RM-PH101

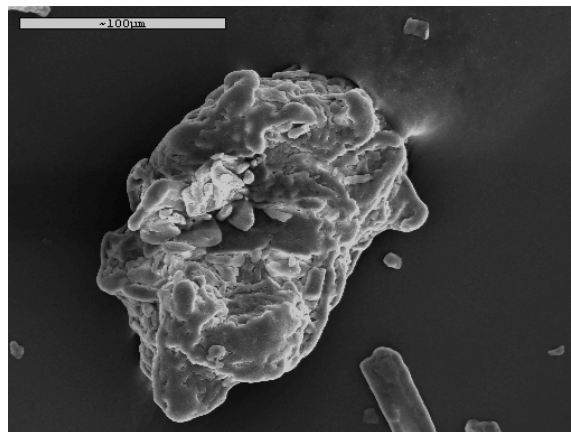


Figure 5.6 SEM picture of NOB-PH101-2000-20

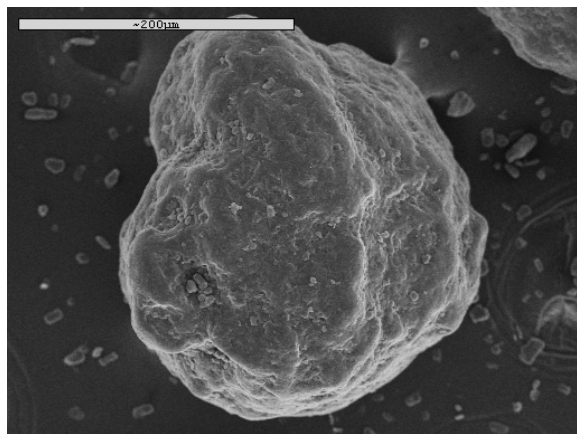


Figure 5.7 SEM picture of NOB-Dye-2000-20

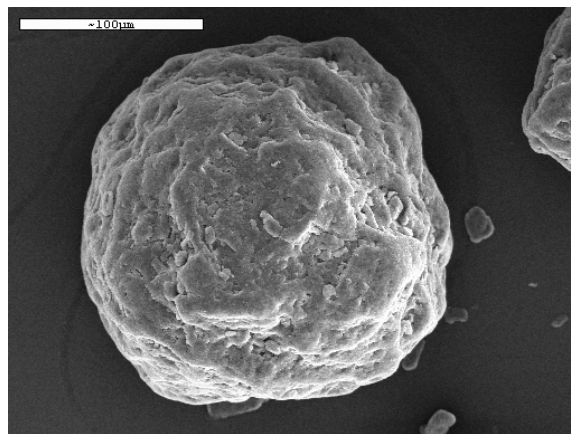


Figure 5.8 SEM picture of NOB-Dye-1500-20

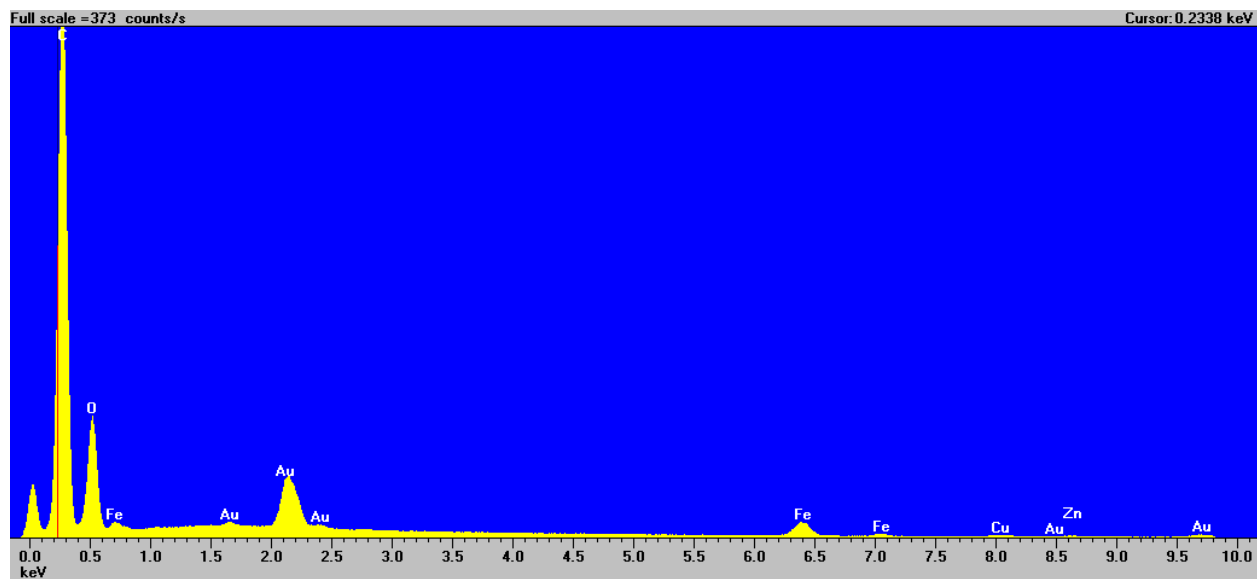


Figure 5.9 EDS results of NOB-Dye-2000-20 (portion of the particle presented on figure 5.7)

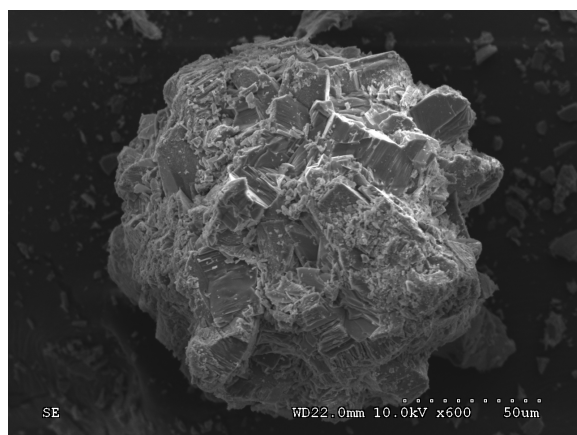


Figure 5.10 SEM picture of RM-DCP

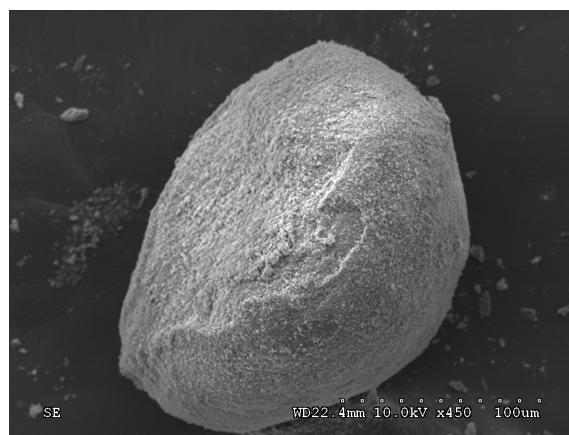


Figure 5.11 SEM picture of processed DCP in the Nobilta at 2700 rpm for 10 min

In table 5.6, the samples RM-LM200 and NOB-LM200-2000-20 (MCC LM200 raw material and processed, respectively) show that there is some level of attrition (D_{10} is lower for the processed material), but that it is limited and that the big particles are not broken into smaller particles (D_{90} and $D_{[4,3]}$ are slightly bigger for the processed material). Also, when comparing the SEM pictures figure 5.3 and figure 5.4, the processed material has a smoother surface and it appears that some fine particles are coated at the surface of bigger particles. Both raw and processed materials appear highly spherical.

The previous observations tend to indicate that, during the Nobilta operation, the surface of a particle is smoothed and that very small pieces of material are removed from the core particles. Some of those fines are then coated back at the surface of the cores. Those observations suggest a possible improvement of the flow properties as a result. When comparing the FT4 results of those samples, the results indicate that the processed material has slightly poorer flow properties than the initial material. The larger span for the particle size can explain at least partially those results. The presence of fines has a negative effect on the flowability of the particles. Also, the grade LM200 is made as a free flowing excipient and the goal is to keep the good flowing properties of this excipient rather than improve them, which seems to be the case with the Nobilta process. Finally, the FT4 results may be influenced by other parameters such as electrostatic charges in the material.

When comparing the results for MCC PH101 (samples RM-PH101 and NOB-PH101-2000-20) for the raw material and the processed material, the generation of fines was more pronounced than for the previous grade, which indicates a higher level of attrition and breakage of the bigger particles. As we can see on the SEM photo figure 5.5, PH101 contains more needle shaped particles and is less uniform in general. The particles were apparently broken by the high level of impact and friction. However, the FT4 results show that the processed material has better flow properties compared with the untreated material. Hence, even if the particles are finer and the particle size distribution is broader (shown by the span), the Nobilta helps the flow properties, probably by improving the shape and the surface of the particles, which is suggested in the figure 5.6.

The flowability results for MCC-PH102, which is composed of a mix of different sizes and shapes of MCC particles, are mitigated. There is some level of attrition and the particle size distribution is shifted towards lower sizes for the processed material (NOB-PH102-2000-20) than for the raw material (RM-PH102). The FT4 results indicate that the flow properties

in a compressed environment are similar, even slightly better for the processed material. However, the BFE indicates that the flow properties in a dynamic environment are slightly better for the initial material.

When comparing the samples NOB-Dye-2000-20 and NOB-Dye-1500-20, which contain core particles of MCC grade LM200 and dye, with NOB-LM200-2000-20 it appears that the volumetric particle size distribution is not affected by the presence of 1% (weight based) of the fine ferrous oxide particles. Also, the shape and surface enhancement is also observable on figure 5.7 and 5.8. When analyzing the chemical composition of the surface of the particles by EDS, it appears that ferrous oxide is effectively coated onto the surface of the cores since iron peaks can be observed on figure 5.9. Based on the particle size distributions, a lower rotor speed leads to less attrition, hence better flow properties for MCC-LM200.

For the dibasic calcium phosphate samples (RM-DCP for the raw material and NOB-DCP-2000-10 and NOB-DCP-1500-10 for the processed material), it appears that the level of attrition is high. However, the ordered mixing phenomenon (when fines are coated at the surface of coarse particles) is also very important. This is represented by similar values for the particle size distribution and by the particle morphology, which is highly affected, as it is represented on figure 5.10 and 5.11. The processed particles have a more uniform surface and fewer sharp edges. The flow properties of the processed material, measured with the FT4 powder rheometer, are better or at the same level than the unprocessed material.

The brittle material used in this study (DCP) shows a better reaction to the Nobilta process than the ductile material (different grades of MCC). Further assessments are necessary to validate that this assumption holds for most brittle and ductile materials. Also, an optimization of the operating parameters such as processing time, filling level and rotor speed can also lead to different conclusions for the MCC materials.

DOE results with placebo formulation Table 5.7 presents the results for the characterization tests used to evaluate the flow of the different samples processed in the Nobilta and by roller compaction.

Table 5.7 Flow properties of the placebo runs for the DOE

Sample	Density (g/cm ³)	Particle size				Basic Flow Energy (mJ)	Shear stress (kPa)	
		D ₁₀ (μm)	D _[4,3] (μm)	D ₉₀ (μm)	Span		3 kPa Normal stress	7 kPa Normal stress
NOB-1-2000-5	0.545	33.3	167.0	297.0	1.88	238	1.66	4.13
NOB-1-1500-10	0.525	41.7	158.0	287.0	1.66	213	1.62	4.08
RC-1	0.556	31.3	202.0	412.0	2.19	354	2.37	5.50
NOB-2-2000-10	0.630	30.2	168.0	311.0	1.73	239	1.77	4.11
NOB-2-1500-5	0.555	37.3	155.0	294.0	1.82	228	1.66	4.05
RC-2	0.615	1.9	119.0	303.0	3.81	316	2.06	5.07
NOB-3-2000-5	0.627	26.2	91.0	172.0	1.81	241	1.87	4.34
NOB-3-1500-10	0.605	28.9	102.0	194.0	1.87	280	1.92	4.51
RC-3	0.595	23.9	208.0	564.0	4.62	432	2.55	5.83
NOB-4-2000-10	0.590	26.9	98.1	180.0	1.71	160	2.04	4.62
NOB-4-1500-5	0.537	30.6	104.0	191.0	1.70	250	1.92	4.50
RC-4	0.675	37.5	308.0	919.0	6.68	375	2.71	6.44
NOB-5-1750-7.5-1	0.585	30.1	127.0	244.0	1.91	276	1.90	4.39
NOB-5-1750-7.5-1	0.595	32.1	134.0	261.0	1.96	192	1.84	4.30
RC-5	0.597	36.6	225.0	511.0	3.00	392	2.41	5.55

Flow properties Based on the results presented in table 5.7 and figure 5.12, it appears that the processing equipment does have a limited impact on the density of the final material. The most significant impact comes from the density of the raw materials and more specifically from the ratio between DCP and lactose. The impact of this parameter was predictable since DCP is 1.5 times denser than lactose. However, the rotor speed has a significant impact on the density of the final material processed by the Nobilta for similar formulations. It appears that materials processed at 1500 rpm have a lower density than the samples processed by roller compaction while samples processed at higher rpm have a similar or even a higher density than samples processed by roller compaction. This observation is more important for MCC PH102 than for LM200.

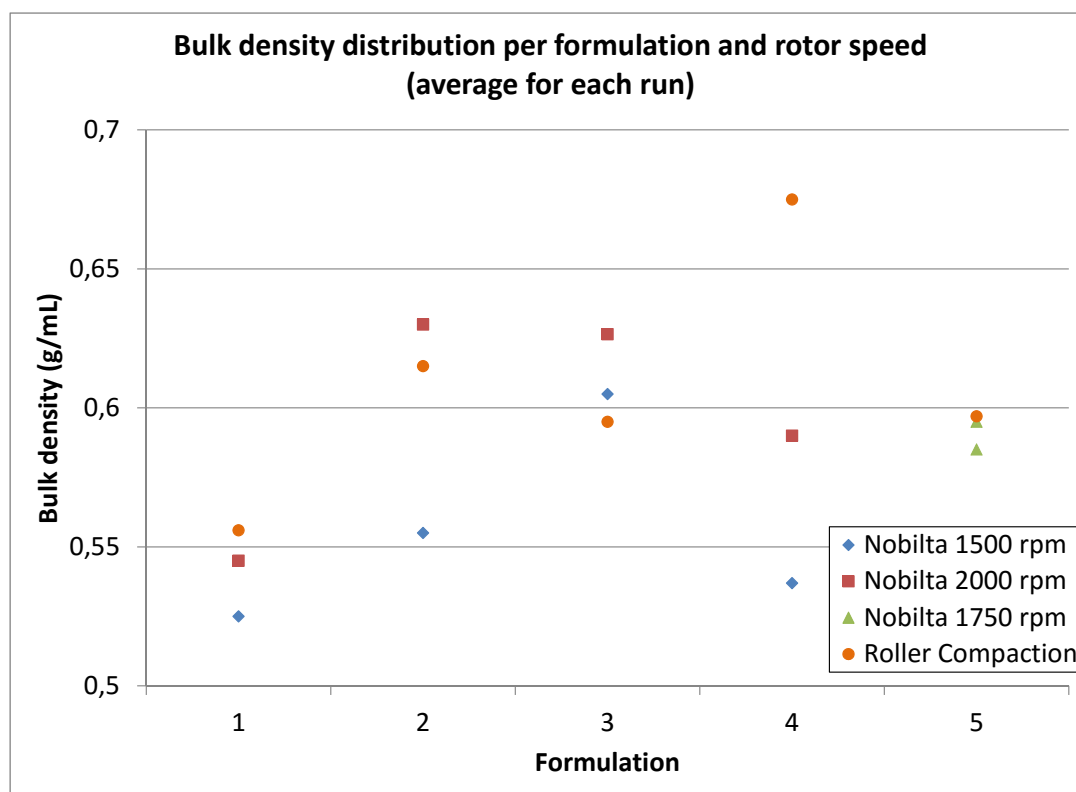


Figure 5.12 Density distribution for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction

In terms of particle size distribution, figure 5.13 shows that the samples processed by roller compaction have a broader particle size distribution (also represented by a significantly bigger span values). The particles can be as big as $900\ \mu m$, which is usually associated with good flowing powders, but the number of fines is also more important, which is detrimental to the flowability. Also, the shape and the surface of the particles have an important impact on the flow properties of particles (Fu et al., 2012).

The particle size distribution of some of the samples from roller compaction have a different mean ($D_{[4,3]}$) and median (D_{50}) values, which indicate that those samples deviate from a Gaussian distribution. The difference between the volumetric mean and median values are represented by the boxes on figure 5.13 and the D_{10} and D_{90} are represented by the extremum

lines.

From the previous observations on bulk density and particle size distribution, it seems that the roller compaction generates bigger particles and more fines than the Nobilta. There is no clear relationship between the density and particle size data, but it can be assumed that distribution containing fines that could fill the void between big particles, such as obtained for roller compaction samples, would have a higher density, for a similar formulation. It is generally assumed that denser and bigger materials would have a tendency to have better flow properties. However, the particles from roller compaction have an irregular shape and surface, which cause inter-locking of the particles and thus deteriorates free-flowing behavior (see figure 5.14)

Note that an oscillating mill equipped with a Conidur screen was used to mill the ribbon during the comminution step of the roller compaction dry granulation process. This kind of milling process has a tendency to generate oblong particles and bi-modal particle size distributions, which can partly explain the wide distributions observed.

In figure 5.16, the BFE are higher for all the samples processed by roller compaction when compared with the same formulation processed by the Nobilta. A lower BFE value indicates that less energy is required to initiate a precise flow pattern in a powder. The BFE results indicate that the powders processed by the Nobilta have better flow tendencies than powders processed by roller compaction in dynamic environments.

The difference in BFE between the two processing methods could be explained by the presence of fines, coupled with the difference in particle shape and surface. As mentioned earlier, the Nobilta process generates particles with a smooth surface and a higher sphericity. Those particles can roll and slide over each other very easily (see figure 5.15). On the other hand, roller compaction generates irregularly shaped particles with a rough surface (see figure 5.14). Hence, the BFE results are logical with our understanding of the effect of each type of process on flow behavior.

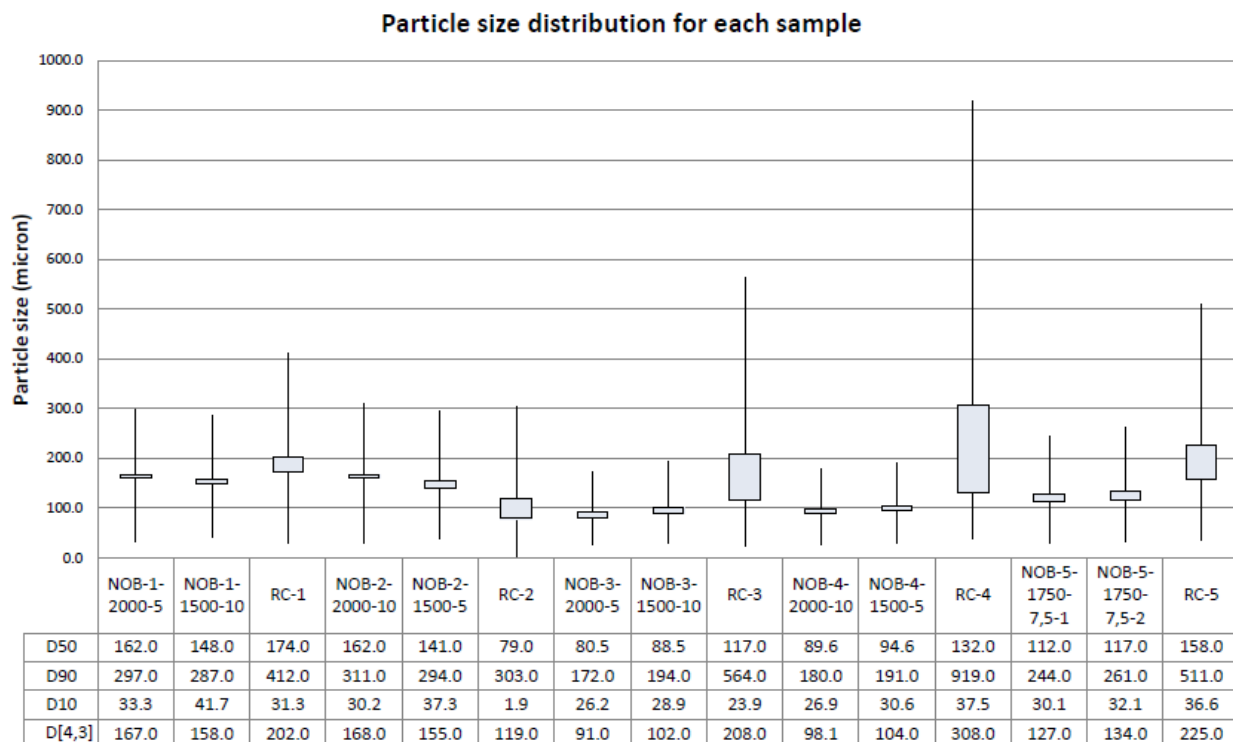


Figure 5.13 Particle size distribution for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction

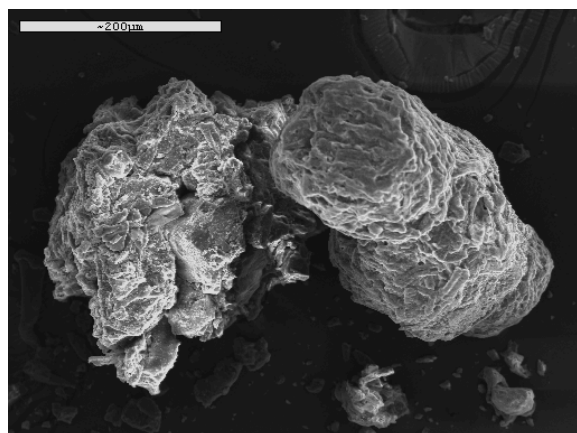


Figure 5.14 SEM picture of processed formulation in Roller Compaction Dry Granulation

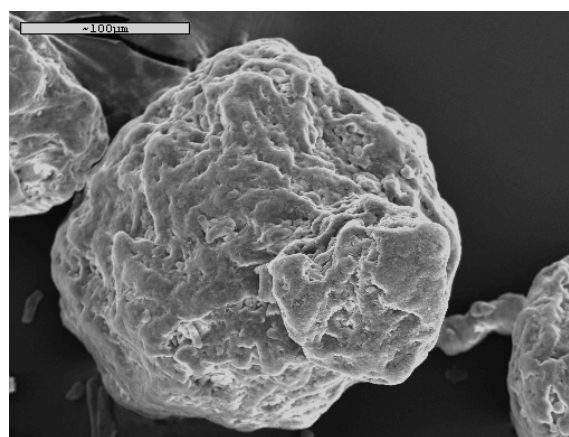


Figure 5.15 SEM picture of processed formulation by Nobilta

The results also indicate that the ratio between the DCP and the lactose used in the formulation has a limited impact on the flow properties measured by the dynamic flow test. It also

seems that interactions between two operating parameters, such as between the ratio of DCP over lactose with the processing time and with the grade of MCC, might have a significant impact on the flow properties of the resulting powder. This observation would need to be further assessed for the optimization of the Nobilta application for this formulation (or a similar formulation). Even if the grade of MCC does not seem to have a significant impact on the flow performance, the particle size of the carrier (MCC) is critical for the proper composing of the particles.

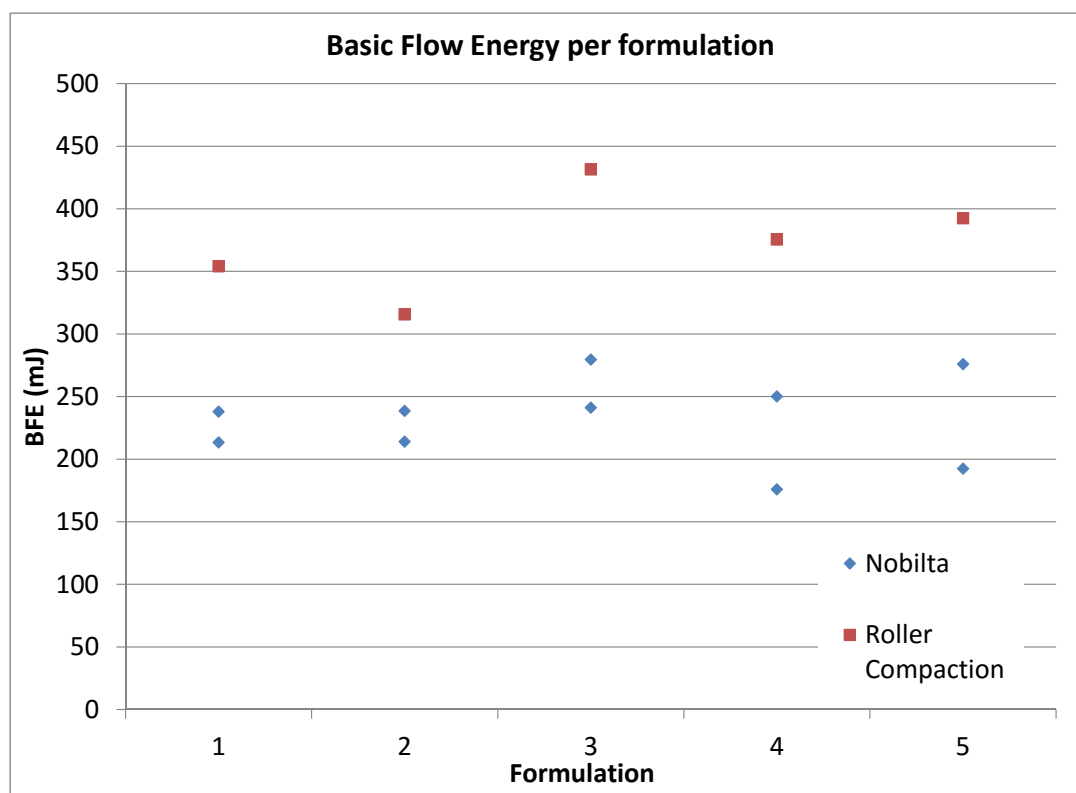


Figure 5.16 Basic Flow Energy measured by the FT4 powder rheometer for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction

In figure 5.17, the results indicate that the powders processed by roller compaction have a higher shear stress at failure for the two normal stresses applied to each formulation. These results indicate that when a powder is at rest, it is easier to generate a flow in the powders processed by the Nobilta than in the powders processed by roller compaction. This behavior

can be observed in a hopper or on top of a tablet press, for instance. The results also indicate that the grade of MCC used in the formulation has a significant impact on the shear cell results. The grade LM200 requires less energy to observe failure in the powder bed, thus has better flow properties in a consolidated environment.

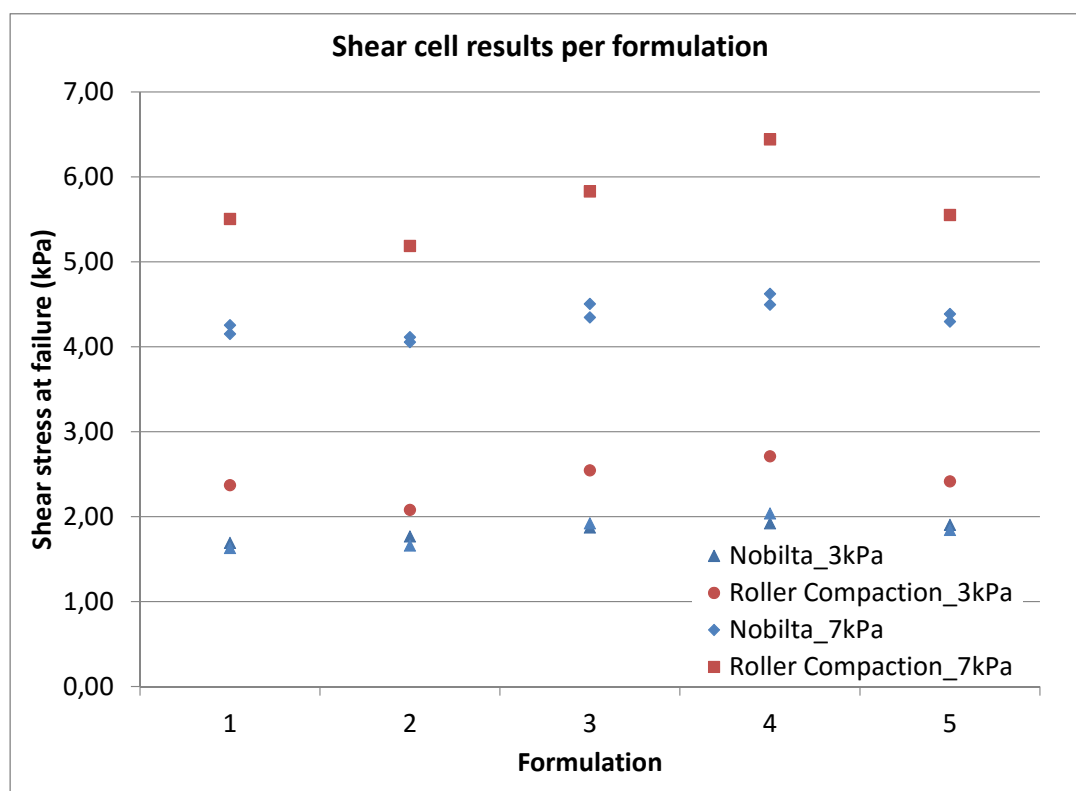


Figure 5.17 Shear stress at failure under 3kPa and 7 kPa of normal stress for each formulation of the placebo samples processed by the Nobilta and by roller compaction

Homogeneity and segregation tendency The BFE measurements were stable throughout the Stability and Variable Flow Rate Method test sequence (Freeman Technology (2007)), meaning that the Stability Index was not significantly different than 1 for most powders. These results lead to the conclusion that the coated particles are strong enough to undergo the FT4 test without breaking down and that the fines stay on the surface of the core particles. It also indicates that the powders are not prone to segregation. Furthermore, the

particles were submitted to a harsh treatment during storage and transportation and they do not appear to segregate since the visual tracer remains well dispersed in the powder.

Product compressibility To evaluate the powder compressibility, tablets were produced using a manually operated hydraulic tablet press. The hardness of the tablets was measured and is presented in figure 5.18. The results clearly show that for the same compression pressure (2500 psi), the hardness of the Nobilta samples is higher and the tablets are thicker than the tablets produced with the powders processed by roller compaction, meaning that the Nobilta tablets are less dense (results were normalized for weight). These results indicate that the Nobilta process preserves the good compression properties of the ductile excipients, such as MCC. This indicates that a lesser compression force is necessary to attain the same level of hardness with powders processed by the Nobilta rather than by roller compaction. This property of the material represents an advantage for hard to compress blends. Powders processed by roller compaction lose some of their compressibility during the compaction step. This undesired phenomenon is referred to as work hardening (for more detail, refer to (Malkowska and Khan, 1983)).

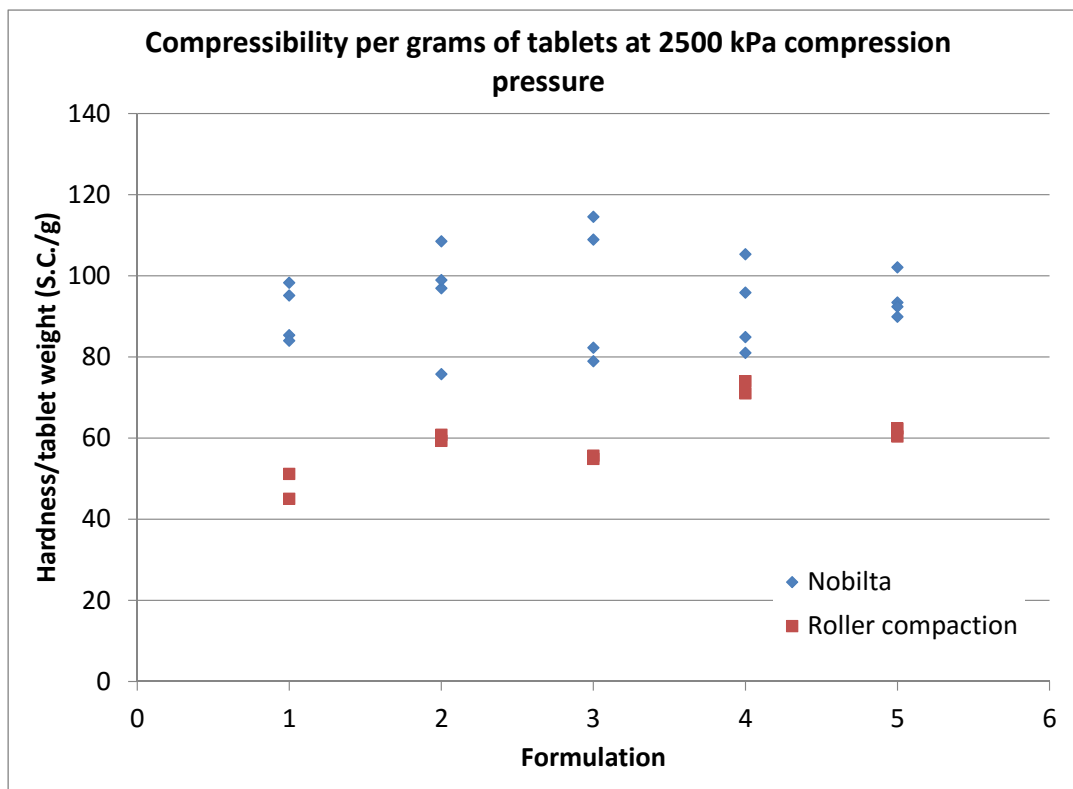


Figure 5.18 Hardness by tablet weight for powders processed by Nobilta and roller compaction

5.5 Conclusion

During the first stage of this study, the Nobilta was evaluated for dry powder agglomeration. Its performances were compared with the performances of traditional roller compaction dry granulation process using the same formulations. The powders processed by the Nobilta show an improved compressibility. The Nobilta improves the flow properties when starting with poorer flowing materials and it conserves the good flowing properties of free flowing materials. It also shows that the powders are homogenous and that they do not have a tendency to segregate in downstream process steps and during handling and storage. For the measured quality attributes, the Nobilta seems to be a good candidate to substitute roller compaction applications. This is assuming that the size ratio between the guests and the carrier particles can be maintained in a pharmaceutical formulation.

By analyzing the impact of each of the DOE parameters, it appears that, as theorized, the MCC grade has an impact on particle size distribution. It also has a significant impact on some of the flow properties. The ratio of DCP over lactose, also as theorized, has mainly an effect on density. However, by analyzing the results on the preparation batches, it appears that the type of material (brittle vs ductile) has a significant impact on the resulting material since they react very differently to the Nobilta process.

Since there was no sign of de-agglomeration or any segregation tendency for any sample, it is not possible to confirm the impact of any of the DOE parameters on these phenomena. The impact of the rotor speed is not statistically significant on the DOE runs, but it seems that a lower rotor speed might nevertheless lead to less attrition and better flow properties for the MCC LM200. Finally, the processing time does not seem to have an impact for the range of processing times evaluated. This conclusion might not hold for low processing time (< 1 min), but it is assumed that the equilibrium is attained before 5 minutes.

In summary, compared to roller compaction, the main advantages of the Nobilta are the shape and surface enhancement and the absence of work hardening. While the processing time of the Nobilta is very short and it could be used as a semi-continuous mode, it does not have the possibility to be used as a continuous unit operation, which is possible with roller compaction dry granulation.

5.6 Acknowledgements

The authors would like to thank the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Fonds de recherche du Quebec - Nature et technologies (FRQNT) and Pfizer for their financial support through the Industrial Innovation Scholarships Program (BMP Innovation). Secondly, the authors would like to thank Hosokawa Micron Powder Systems and more precisely C. C. Huang and M. Cavaliere.

CHAPITRE 6 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

6.1 Essais sur des technologies alternatives

Des essais préliminaires ont été menés sur des technologies alternatives afin de vérifier si le Nobilta est représentatif des technologies d'enrobage à sec. Le Cyclomix et le AMS-Lab (Hosokawa Micron powder systems) ont été testés avec les mêmes formulations que les essais avec le Nobilta et le compacteur à rouleaux.

Le tableau 6.1 présente la liste des essais sur le Cyclomix et le AMS-Lab. Ces essais ont été menés sur un nombre d'échantillons réduit. Les essais sur le Cyclomix ont été menés à vitesse et temps de procédés constants dans une unité pilote de 5L. Les essais sur le Cyclomix, le AMS-Lab et le Nobilta ont été réalisés dans les locaux du fournisseur d'équipement avec un temps limité, ce qui explique pourquoi le nombre d'essais sur le Cyclomix et le AMS-Lab était réduit afin d'optimiser le nombre d'essais sur le Nobilta.

Tableau 6.1 Description des échantillons

Identification	Procédé	Grade de MCC	Ratio DCP : Lactose	Vitesse de rotation (rpm)	Temps de procédé (min)
Cyclo-LM200-1978-20	Cyclomix	LM200	N/A	1978	20
Cyclo-1-1780-10	Cyclomix	LM200	1 : 6	1780	10
Cyclo-2-1780-10	Cyclomix	LM200	6 : 1	1780	10
AMS-5-2000-24	AML-Lab	LM200/PH1021		2000	24

Les échantillons produits par le Cyclomix et le AMS-Lab ont été évalués par les mêmes techniques de caractérisation que celles présentées dans l'article en section 5.3. Les distributions de tailles de particules ont été mesurées par la technique de diffraction au laser (Mastersizer 3000, Malvern). Des échantillons ont été soutirés des équipements à différents intervalles afin d'évaluer l'impact du temps de procédé sur le niveau d'attrition des particules. Les propriétés d'écoulement ont été mesurées avec un rhéomètre à poudre FT4 (Freeman Technology) et des images par microscopie électronique ont été prises avec un microscope électronique à balayage à pression variable (MEB-VP, S3000N, Hitachi).

6.1.1 Résultats des essais sur les systèmes Cyclomix et AMS-Lab

La figure 6.1 présente une image SEM d'une particule de MCC après l'essai Cyclo-LM200-1978-20. Il apparaît que le procédé Cyclomix n'a pas le même impact sur la surface des particules que le procédé Nobilta (voir la figure 5.4 dans la section 5.4).

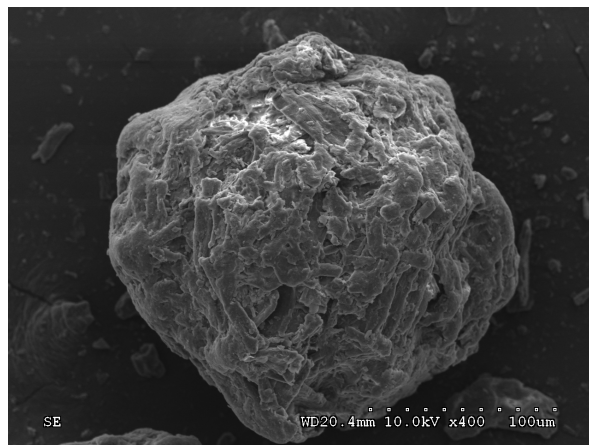


Figure 6.1 Image SEM d'une particule de l'essai Cyclo-LM200-1978-20

Les figures 6.2 et 6.3 présentent les résultats de taille de particules des échantillons fabriqués par le Cyclomix et le AMS-Lab en comparaison avec les résultats des échantillons comparables produits par le Nobilta. Les résultats montrent que le Cyclomix a un effet d'attrition sur les particules. En effet, les échantillons Cyclomix ont une taille de particules plus petite que les échantillons produits par le Nobilta. De plus, la taille des particules de l'échantillon Cyclo-LM200-1978-20 diminue avec le temps de procédé. Les échantillons AMS-Lab sont similaires à ceux produits par le Nobilta et il n'y a pas d'évidence d'attrition plus importante dans le AMS-Lab que dans le Nobilta.

Les résultats des propriétés d'écoulement sont présentés sur les figures 6.4 et 6.6. Sur la figure 6.4, les échantillons de Cyclomix semblent avoir un comportement équivalent ou meilleur que les échantillons provenant du Nobilta pour ce qui est de l'écoulement en situation dynamique, comme c'est le cas dans les opérations de transport entre équipements. En effet, il apparaît que ces échantillons nécessitent moins d'énergie pour qu'un patron d'écoulement s'établisse dans le lit de poudre. Cependant, les figures 6.6 montrent que les échantillons de Cyclomix demandent plus d'énergie pour commencer à s'écouler que les échantillons de Nobilta, ce qui suggère que ces échantillons sont plus cohésifs et pourraient avoir tendance à avoir un comportement problématique dans des trémies.

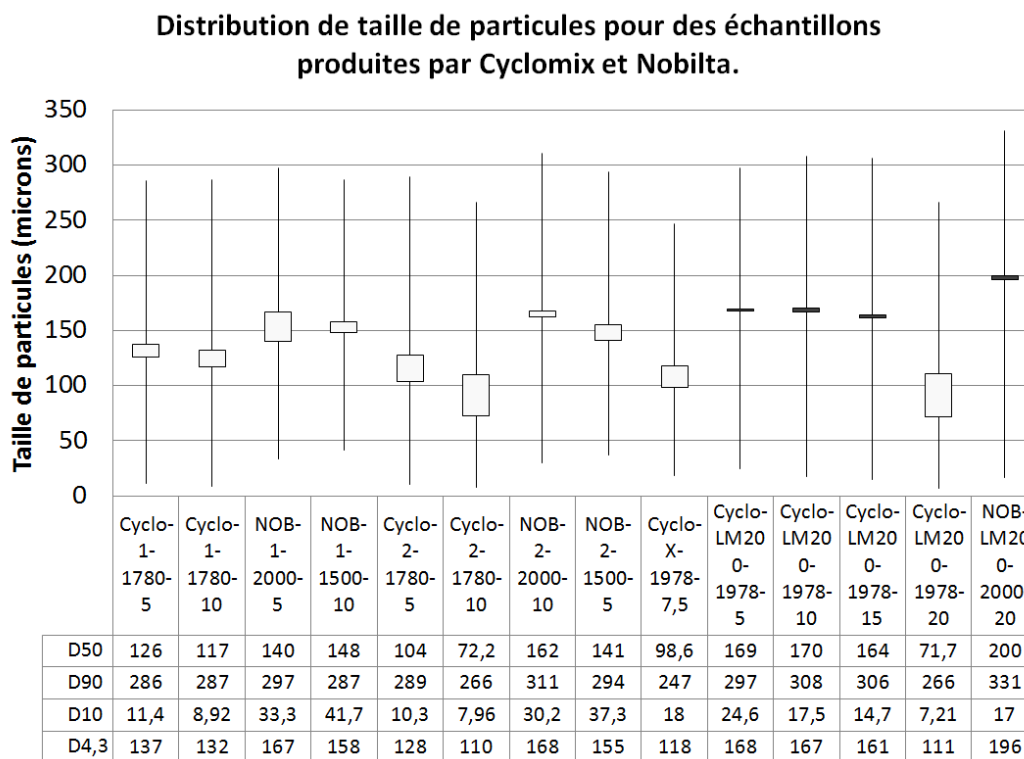


Figure 6.2 Résultats de la distribution de tailles de particules du Cyclomix et du Nobilta

La figure 6.5 montre le résultat de tests FT4 réalisés sur des échantillons de la même formulation produits par Nobilta et Cyclomix. Les trois derniers points du graphique correspondent à des mesures à différentes vitesses de rotation de l'hélice. Ces résultats montrent que les échantillons du Cyclomix sont sensibles à la quantité d'air présente dans la poudre, ce qui signifie que pour ces échantillons, l'air agit comme un lubrifiant. Il est donc possible que les résultats de BFE soient virtuellement améliorés par la présence d'air dans le lit de poudre. En effet, la valeur du BFE est prise lorsque l'hélice du FT4 tourne à haute vitesse, entraînant plus d'air. Ainsi, les résultats des tests de FT4 suggèrent que les échantillons fabriqués par le Nobilta ont des propriétés d'écoulement plus stables que celles des échantillons produits par Cyclomix.

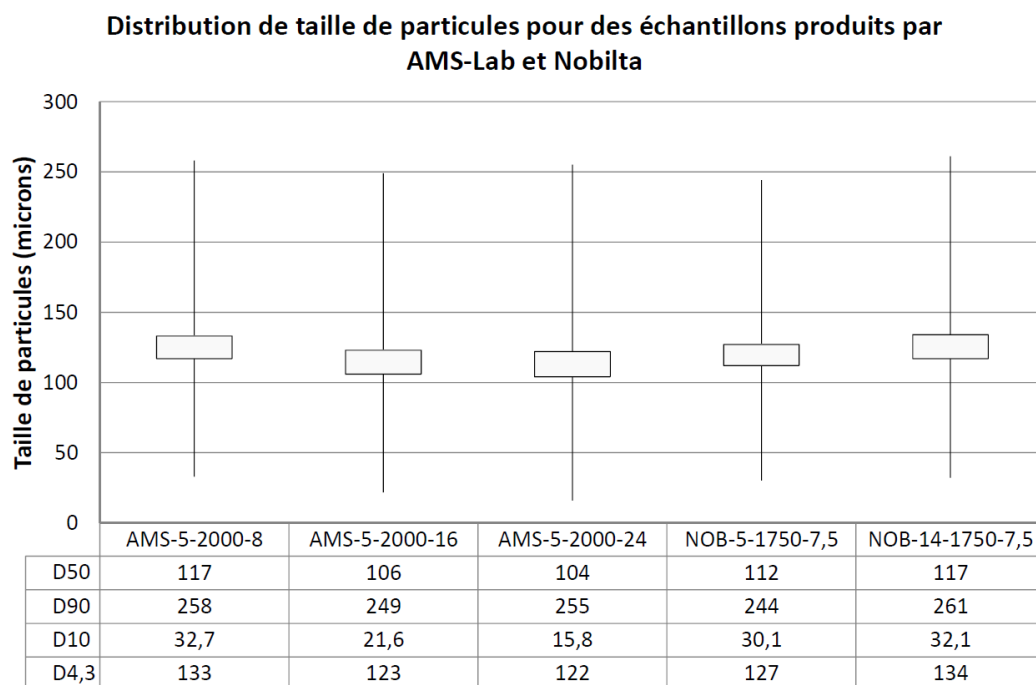


Figure 6.3 Résultats de la distribution de tailles de particules du AMS-Lab et Nobilta

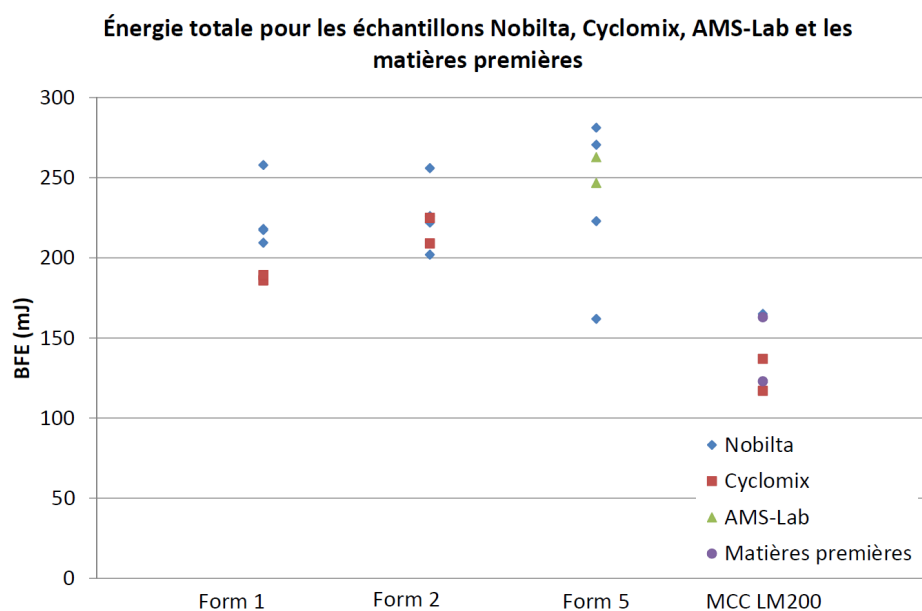


Figure 6.4 Résultats des tests d'écoulement dynamique pour les échantillons Cyclomix et Nobilta

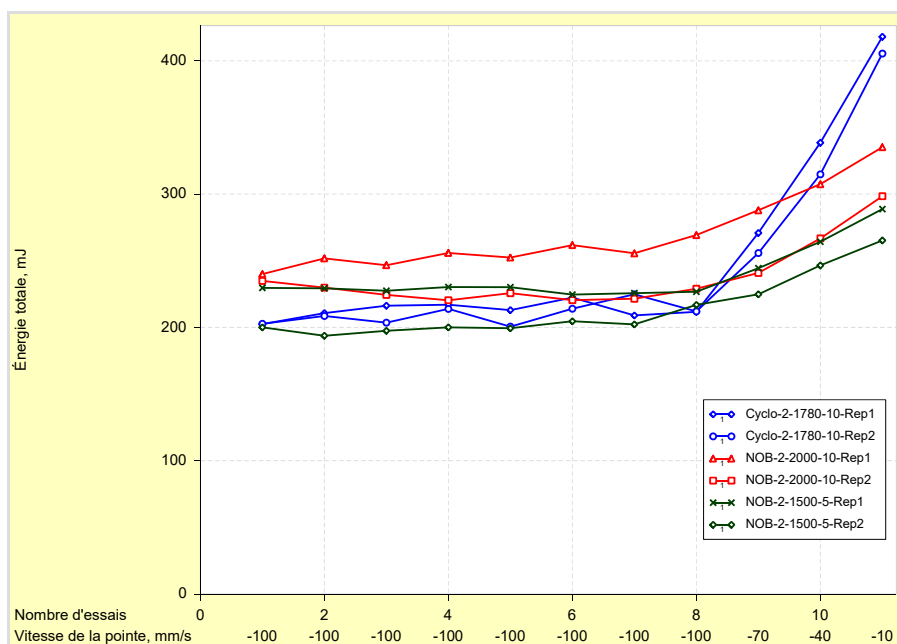


Figure 6.5 Résultats des tests d'écoulement dynamique pour des échantillons contenant de la MCC LM200 et un ratio de DCPA : Lactose de 6 : 1 produits par Cyclomix et Nobilta

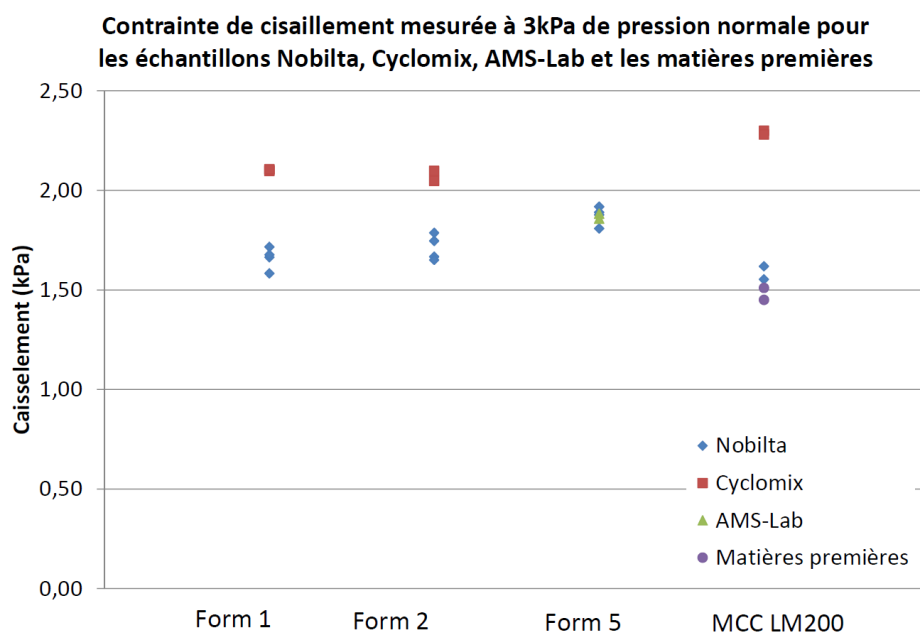


Figure 6.6 Résultats des tests de la cellule de cisaillement à 3kPa pour les échantillons Cyclomix et Nobilta

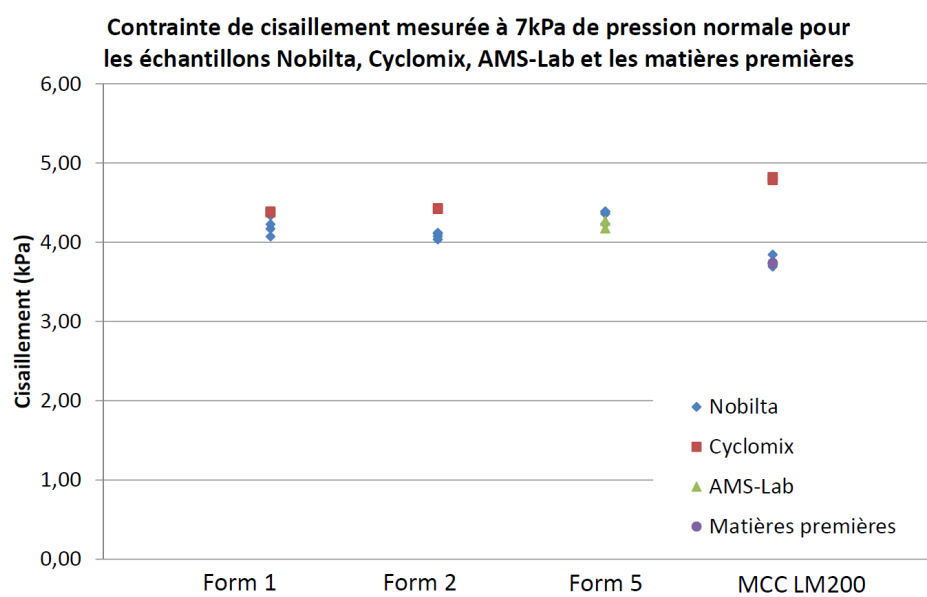


Figure 6.7 Résultats des tests de la cellule de cisaillement à 7 kPa pour les échantillons Cyclomix et Nobilta

De plus, lors de la décharge des mélanges du Cyclomix, il était possible d'observer que des portions du mélange de poudre n'étaient pas bien mélangées de par leur coloration plus pâle, indiquant que le traceur n'était pas bien dispersé, tel que présenté sur la figure 6.8. Ainsi, l'attrition des particules, les propriétés d'écoulement problématiques et les problèmes d'homogénéité du mélange montrent que le Cyclomix n'atteint pas le même niveau de performance que le Nobilta par rapport aux critères de qualité identifiés dans les objectifs du projet.

Il apparaît que les propriétés d'écoulement des échantillons produits par le AMS-Lab et le Nobilta sont équivalentes. Ces deux équipements ont été optimisés pour l'enrobage à sec. Leurs performances semblent équivalentes pour la formulation testée en ce qui a trait aux critères de qualité visés. Cependant, le AMS-Lab n'est pas une option viable pour le milieu pharmaceutique. Il est difficile à nettoyer, ce qui est un problème pour l'industrie. De plus, il n'est pas possible d'avoir un refroidissement adéquat, ce qui limiterait le nombre d'agents actifs différents qu'il serait possible de traiter dans le système.

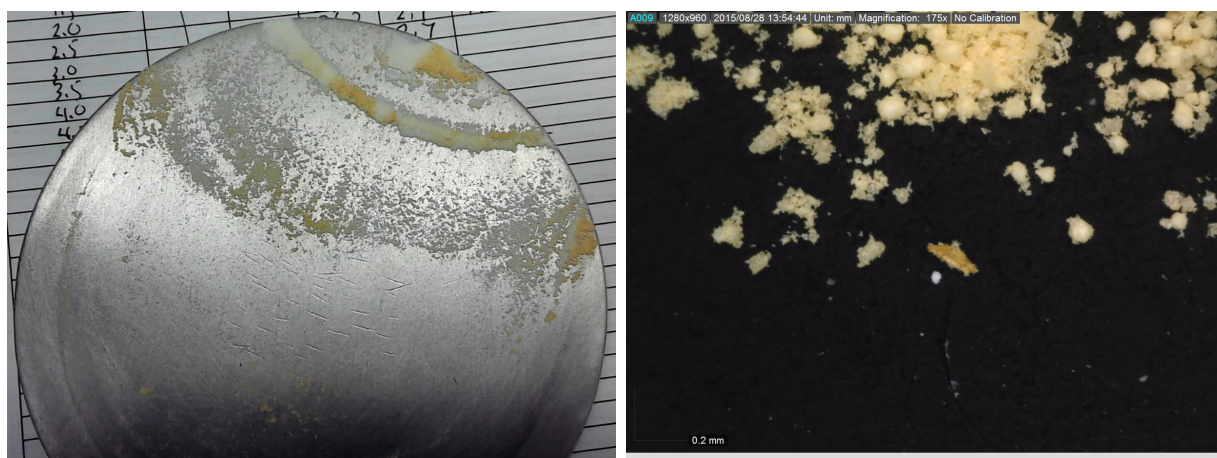


Figure 6.8 Présentation du mélange à la fin du mélange par le Cyclomix

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

7.1 Sommaire de l'article

L'article « Evaluation of dry coating technologies as a substitute to roller compaction dry granulation in a pharmaceutical application » a été soumis au journal Powder Technology le 25 novembre 2016 (Hudon et al.). Il est présenté en entier dans le chapitre 5. Un bref résumé est présenté dans ce sommaire.

Cet article présente une comparaison entre un compacteur à rouleaux et le Nobilta, un mélangeur à sec intensif qui permet de faire de l'enrobage à sec si le ratio de diamètres entre les particules fines et les particules hôtes est d'au minimum de 10 pour 1.

Une formulation placebo représentative des mélanges utilisés dans un mélangeur à rouleaux a été utilisée pour cette étude. Un traceur visuel a été ajouté dans le mélange pour évaluer la dispersion de particules fines et cohésives. Un design d'expérience factoriel partiel a été utilisé pour évaluer l'impact de la formulation et de paramètres d'opération sur les mélanges.

De nombreux outils de caractérisation ont été utilisés afin d'évaluer si le Nobilta a un niveau de performance au moins aussi bon que les mélanges préparés avec un compacteur à rouleaux pour les critères de qualité visés par l'étude.

Les résultats ont démontré que les propriétés d'écoulement et le profil de compression des mélanges fabriqués par le Nobilta sont supérieurs aux mélanges fabriqués par compacteur à rouleaux. Les mélanges fabriqués par les deux méthodes de fabrication étaient homogènes et n'avaient pas tendance à la ségrégation. Ainsi, l'étude présentée dans l'article montre que les performances du Nobilta sont égales ou supérieures à celles du compacteur à rouleaux pour la formulation étudiée.

Ces travaux sur une formulation-témoin placebo ont permis de démontrer que le Nobilta présente de nombreux avantages par rapport aux procédés utilisés actuellement dans l'industrie et un potentiel d'applications en milieu pharmaceutique. Même si l'équipement fonctionne en mode cuvée, le temps d'opération rapide permettra d'utiliser cet équipement dans un procédé continu de compression directe en positionnant un réservoir tampon entre le Nobilta

et l'alimentation de la presse à comprimés. Une autre possibilité serait de travailler avec le fournisseur de l'équipement afin de développer une version continue.

Le Nobilta a une taille assez réduite, mais le principal avantage par rapport aux compresseurs à rouleaux est qu'il n'est pas nécessaire de positionner un mélangeur avant l'unité et une combinaison d'un broyeur et un tamis après l'unité. De plus, il serait possible de réaliser le mélange final dans ce même équipement, ce qui rendrait le procédé encore plus compact. Finalement, en termes de flexibilité, le Nobilta pourrait permettre de traiter des produits qui sont présentement difficiles à produire ; toutefois, il y a des limitations, entre autres sur la taille des particules peuvent empêcher l'utilisation du Nobilta avec certains composés de plus grande taille de particules dans le cas où ces dernières doivent être placées sur la couche externe des particules multicomposés. De plus, certains agents actifs thermosensibles ne pourraient potentiellement pas être traités dans le Nobilta.

7.2 Limitations de la solution proposée

Plusieurs questionnements demeurent avant de pouvoir utiliser le Nobilta dans des applications pharmaceutiques. D'abord, il est nécessaire d'évaluer le profil de température dans l'appareil. En effet, certains actifs pharmaceutiques ont une température de dénaturation assez faible. Ainsi, il faut valider qu'aucun point du mélange de poudre n'atteigne cette température critique. Il n'est pas possible de mesurer directement la température dans le lit de poudre en temps réel. Cependant, certaines options sont possibles pour contourner ce problème. La première consiste à s'assurer que l'agent actif soit stable pour des températures beaucoup plus élevées que ce qui est mesuré dans le lit de poudre après l'opération et par le capteur de température apposé à la surface de l'équipement. Pour des agents actifs sensibles à plus faible température, il sera nécessaire d'évaluer le profil de température par méthode numérique.

Il sera aussi nécessaire de valider que le profil de dissolution ne soit pas changé de façon statistiquement significative par l'utilisation du Nobilta. Le profil de dissolution, qui permet entre autres de valider la biodisponibilité d'un actif dans le système digestif, dépend de nombreux facteurs qui peuvent être influencés par la méthode de granulation. En particulier, il est possible que le mécanisme d'enrobage à sec ait un impact sur la dissolution si le procédé vise à recouvrir la surface de l'actif avec un composé hydrophobe, comme le stéarate de magnésium, qui est souvent utilisé comme lubrifiant.

Il sera aussi nécessaire de réévaluer la formulation des produits qui seront sélectionnés pour être fabriqués avec le Nobilta. De nombreux facteurs devront être évalués ; par exemple, il sera nécessaire de stipuler si l'actif doit se retrouver au centre ou au pourtour des particules (particules hôtes ou particules invitées). De plus, il faudra valider que le ratio de diamètre entre les particules du centre et de l'enrobage est au minimum de 10 pour 1. Il faudra aussi évaluer la quantité de lubrifiant et d'agent de désintégration nécessaire avec le nouveau procédé de fabrication. La modification d'une formulation pharmaceutique est un processus long et coûteux ; il est donc nécessaire de comprendre l'impact du Nobilta sur le produit final (ex. : la biodisponibilité, la modification des propriétés chimiques de l'actif, le potentiel de réactions indésirables).

CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

8.1 Synthèse des travaux et retour sur les objectifs

Ces travaux ont démontré que le Nobilta permet de remplacer le compacteur à rouleaux comme procédé de granulation à sec pour une application dans le milieu pharmaceutique. Cet équipement a été sélectionné pour cette étude comme représentant des différentes technologies d'enrobage à sec. Il a été démontré qu'il permet d'obtenir des performances équivalentes ou supérieures à celles du compacteur à rouleaux en ce qui a trait à l'amélioration des propriétés d'écoulement, au comportement en compression, à l'homogénéité du mélange et à la prévention de la tendance à la ségrégation.

Les objectifs initiaux de ces travaux consistaient à identifier une technologie d'agglomération de particules qui fonctionne à sec, qui pourrait être utilisée dans un procédé globalement continu et qui permettrait une flexibilité en termes de volume de production et de type de produits traités. L'espace occupé par l'équipement doit être restreint et celui-ci doit être mobile afin de faciliter le nettoyage. Tous ces objectifs sont atteints au moins en partie par le Nobilta. De plus, parmi les différentes technologies d'enrobage à sec testées, le Nobilta est l'équipement qui permette d'obtenir les meilleurs résultats tout en permettant un nettoyage aisé et une limitation de l'augmentation de la température nécessaire à son utilisation dans l'industrie pharmaceutique.

8.2 Recommandations

La prochaine étape suite à ces travaux consiste à valider les résultats avec une formulation pharmaceutique réelle qui est présentement fabriquée par compacteur à rouleaux. Lors de ces travaux, il sera primordial de confirmer le profil de dissolution des mélanges fabriqués par le Nobilta est comparable au profil de dissolution de mélanges fabriqués par compacteur à rouleaux.

Par la suite, il sera nécessaire d'identifier des formulations qui seront traitées par le Nobilta. Divers critères doivent être pris en compte, tel que discuté dans la section 7.2. Une fois que des produits pour une application potentielle du Nobilta auront été identifiés, il sera nécessaire d'établir une technique générale de contrôle afin d'assurer la qualité du mélange produit.

et d'optimiser l'opération du Nobilta. Le premier défi est la sélection de l'instrumentation qui permet de relier les variables mesurables du système aux paramètres critiques du produit et le second consiste à améliorer la compréhension générale du procédé.

Plusieurs critères de qualité ont été identifiés par ce projet, mais aucun d'entre eux ne peut être directement mesuré. Il est donc nécessaire d'identifier les paramètres critiques au système selon l'application (homogénéité du mélange, propriétés d'écoulement, profil de dissolution, etc.) et d'identifier une variable mesurable directement dans le système ou de bâtir un modèle permettant de modéliser la ou les variables d'intérêt.

Ainsi, il est recommandé d'effectuer une étude permettant de relier les critères de qualité mesurés à l'aide d'outils de laboratoire, comme le BFE, à des paramètres mesurés en ligne, comme l'énergie consommée par le moteur et la taille des particules introduites.

Le mécanisme d'enrobage à sec n'est pas encore complètement compris et la distribution et la force des collisions pendant l'opération du Nobilta ne sont pas connues en ce moment. Une meilleure compréhension du mécanisme d'enrobage à sec et la modélisation des interactions entre les particules dans le Nobilta fourniraient une base théorique qui permettrait d'optimiser son opération afin d'optimiser l'action mécanique selon le produit et l'effet final recherché, que ce soit, par exemple, l'amélioration des propriétés d'écoulement d'excipients ou le mélange d'un agent actif thermosensible.

Finalement, une étude de l'impact de l'opération du Nobilta sur les propriétés physico-chimiques de la surface des particules doit être effectuée ; la raison étant que ces propriétés ont un impact important, notamment sur la biodisponibilité et sur les propriétés de collage.

8.3 Autres applications potentielles

L'étude du procédé d'enrobage à sec a permis d'envisager d'autres applications potentielles pour ces technologies. Entre autres, le Nobilta pourrait être utilisé pour des applications de masquage de goûts, de réduction de la tendance au collage des mélanges à la presse à comprimés et la fabrication de formulations avec une fraction d'agent actif très faible ou très élevée.

Une étude plus poussée est nécessaire afin de valider que l'enrobage à sec est une option appropriée pour ces applications. En effet, pour certaines applications où il n'est pas nécessaire de modifier la forme et la surface des particules, le procédé ne doit pas nécessairement être aussi agressif que le Nobilta. D'autres types de procédés d'enrobage à sec, tel que comme le RAM présenté dans la section 3.4.5, pourraient être mieux adaptés à ce genre d'applications.

RÉFÉRENCES

- M. Alonso et F. J. Alguacil, “Dry mixing and coating of powders”, *Revista De Metalurgia*, vol. 35, no. 5, pp. 315–328, 1999.
- , “Stochastic modeling of particle coating”, *AIChE J.*, vol. 47, no. 6, pp. 1303–1308, 2001.
- ASTM, “Standard test method for shear testing of powder using the freeman technology ft4 powder rheometer shear cell”, ASTM International, Rapp. tech. ASTM D7891-15.
- A. Barois-Cazenave, P. Marchal, V. Falk, et L. Choplin, “Experimental study of powder rheological behaviour”, *Powder Technology*, vol. 103, pp. 58–64, 1999.
- A. Böhm, T. Büttner, T. Weibgärber, B. Kieback, et W. Pieper, “Particle modification and powder design using nara-hybridizer”, dans *Powder manufacturing and processing*, 2004.
- K. J. Bittorf, T. Sanghvi, et J. P. Katstra, *Chemical engineering in the pharmaceutical industry - R&D to manufacturing*. John Wiley and Sons, inc., 2011, ch. Design of solid dosage formulations, pp. 673–702.
- W. L. Chen, R. N. Dave, R. Pfeffer, et O. Walton, “Numerical simulation of mechanofusion system”, *Powder Technology*, vol. 146, no. 1-2, pp. 121–136, 2004.
- R. Dave, W. L. Chen, A. Mujumdar, W. Q. Wang, et R. Pfeffer, “Numerical simulation of dry particle coating processes by the discrete element method”, *Advanced Powder Technology*, vol. 14, no. 4, pp. 449–470, 2003.
- Enerpac, “P-series lightweight hand pumps”, Catalog.
- B. J. Ennis, *Handbook of pharmaceutical granulation*. Taylor and Francis, 2005, ch. Theory of granulation : An engineering perspective, pp. 7–78.
- F. T. Freeman, “Measuring and understanding the flow properties of powders with the ft4 powder rheometer”, Catalog.
- R. E. Freeman, J. R. Cooke, et L. C. R. Schneider, “Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated and non-consolidated powders”, *Powder Technology*, vol. 190, pp. 65–69, 2009.

R. Freeman, “The importance of air content on the rheology of powders – an empirical study using the ft4 powder rheometer”, *Particulate Systems Analysis*, 2003.

——, “The importance of air content on the rheology of powders : An empirical study”, *American Laboratory News*, November 2004.

——, “Measuring flow properties of consolidated and aerated powders a comparative study using a powder rheometer and rotationnal shear cell”, *Powder Technology*, vol. 174, pp. 25–33, 2007.

T. Freeman, “Quantifying experience in powder processing”, *European Pharmaceutical Technology*, March 2009.

——, “Introduction to powders”, Video, March 2013, v.1.1.

——, “Understanding powder behaviour”, Video, March 2013, v.1.1.

F. Freeman Technology, “W7013 stability & variable flow rate method”, Manual, April 2007.

——, “W7030 the basic flowability energy”, Manual, January 2008.

——, “W7031 specific energy”, Manual, January 2008.

X. Fu, D. Huck, L. Makein, B. Armstrong, U. Willen, et T. Freeman, “Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders”, *Particuology*, vol. 10, no. 2, pp. 203 – 208, 2012, advances in Characterization and Modeling of Particulate Processes. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.partic.2011.11.003>. En ligne : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1674200112000259>

M. Gera, V. A. Saharan, M. Kataria, et V. Kukkar, “Mechanical method for dry particle coating processes and their applications in drug delivery and development”, *Recent patents on drug delivery and formulation*, vol. 4, no. 1, pp. 58–81, 2010.

GlobePharma, “Manual tablet compaction machine model mtc-m-i”, Catalog.

D. W. Hahn, “Light scattering theory”, July 2009, department of Mechanical and Aerospace Engineering, University of Florida.

C. Hare, U. Zafar, M. Ghadiri, T. Freeman, J. Clayton, et M. J. Murtagh, “Analysis of the dynamics of the ft4 powder rheometer”, *Powder Technology*, vol. 285, pp. 123–127, 2015.

W. A. Hendrickson et J. Abbott, “Process for applying liquid coatings to solid particulate substrates”, U.S. Brevet 5 962 082, 1999.

J. A. Hersey, “Ordered mixing : a new concept in powder mixing practice”, *Powder Technology*, vol. 11, pp. 41–44, 1975.

H. M. C. Hosokawa, “Particle design”, Catalog.

M. Hosokawa, A. Tanaka, T. Yokoyama, K. Urayama, S. Matsuo, et M. Kato, “Particulate material treating apparatus”, U.S. Brevet us 4 789 105, 1988.

C. C. Huang, “Personnal communication”, 2014.

S. Hudon, P.-P. Lapointe-Garant, A. Pichieri, Sienckiewicz, N. Abatzoglou, M. Perrier, J.-S. Simard, et S. Hammond, “Evaluation of a dry coating technology as a substitute for roller compaction for dry agglomeration applications in the pharmaceutical industry”, *Powder Technology*, submitted in 2016.

P. Kleinebudde, “Roll compaction/dry granulation : pharmaceutical applications”, *European Journal of phamaceutics and biopharmaceutics*, vol. 58, pp. 317–326, 2004.

P. M. Lacey, “Developments in the theory of particle mixing”, *Journal of Applied Chemistry*, vol. 4, no. 5, pp. 257–268, May 1954.

J. R. Lantz et J. B. Schwartz, *Pharmaceutical dosage forms : Tablet*, série Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Dekker, 1990, vol. 2, no. 3, ch. Mixing, pp. 1–71.

O. Lecoq, G. Laurence, et C. Alain, “High energy dry coating mixing : Elements on velocities, temperatures and melting”, *Advanced Powder Technology*, vol. 22, no. 2, pp. 184–189, 2011.

G. Léonard et N. Abatzoglou, “Stress distribution in lubricated vs unlubricated pharmaceutical powder columns and their container walls during translational and torsional testing”, *Powder Technology*, vol. 203, pp. 534–547, 2010.

S. Malkowska et K. A. Khan, “Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation”, *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 9, no. 3, pp. 331–347, 1983.

Malvern, “Mastersizer 3000 la granulométrie plus intelligement”, Catalog.

- A. Mihranyan, G. Frenning, N. Fransén, K. Welch, et M. Strømme, “Order and disorder in powder mixtures : Spatial distribution functions as tools to assess powder homogeneity”, *Particle & Particle Systems Characterization*, vol. 25, no. 5-6, pp. 397–405, 2008.
- R. W. Miller, *Handbook of pharmaceutical granulation*. Taylor and Francis, 2005, ch. Roller Compaction Technology, pp. 159–190.
- K. Miyanami, “Grinding and mixing device”, United States Patent 5 373 999, 1994.
- A. Mujumbar, “Numerical and experimental investigation of dry particle coating”, Thèse de doctorat, New Jersey Institute of Technology, 2003.
- M. Naito, A. Kondo, et T. Yokoyama, “Applications of comminution techniques for the surface modification of powder materials”, *ISIJ International*, vol. 33, no. 9, pp. 915–924, 1993.
- M. Nara, “Hybridization system”.
- J. D. Osborne, T. Althaus, L. Forny, G. Niederreiter, S. Palzer, M. J. Hounslow, et A. D. Salman, “Investigating the influence of moisture content and pressure on the bonding mechanisms during roller compaction of an amorphous material”, *Chemical Engineering Science*, vol. 86, pp. 61–69, Feb 2013.
- Y. Ouabbas, J. Dodds, L. Galet, A. Chamayou, et M. Baron, “Particle-particle coating in a cyclomix impact mixer”, *Powder technology*, vol. 189, no. 2, pp. 245–252, 2009.
- Y. Ouabbas, A. Chamayou, L. Galet, M. Baron, G. Thomas, P. Grosseau, et B. Guilhot, “Effect of mechanical dry coating on the flowability and the wettability of silica gel powder”, dans *XI Congrès de la Société Française de Génie des Procédés*, 2007.
- D. M. Parikh, *Handbook of pharmaceutical granulation*. Taylor and Francis, 2005, ch. Introduction, pp. 1–6.
- L. Perez-Gandarillas, A. Mazor, D. Souriou, O. Lecoq, et A. Michrafy, “Compaction behaviour of dry granulated binary mixtures”, *Powder Technology*, vol. 285, pp. 62–67, November 2015.
- R. Pfeffer, R. N. Dave, D. Wei, et M. Ramlakhan, “Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating”, *Powder Technology*, no. 1-2, 2001.

W. Pietsch, *Agglomeration Processes : Phenomena, Technologies, Equipment*, J. W. . Sons, éd. Wiley-VCH, 2002.

M. Polizzi, B. A. Langdon, L. Beach, et M. P. Mullarney, “Applying dry powder coatings”, *Pharmaceutical Technology*, vol. 35, no. 10, 2011.

A. M. Resodyne, “Resonantacoustic mixing”, White Paper.

M. Rhodes, *Introduction to particle technology*, J. Wiley et sons, éd. Wiley, 1998.

C. Rueb, “Personnal communication”, 2015.

V. A. Saharan, V. Kukkar, M. Kataria, V. Kharb, et P. K. Choudhury, “Ordered mixing : mechanism, process and application in pharmaceutical formulations”, *Asian journal of pharmaceutical sciences*, vol. 3, no. 6, pp. 240–259, 2008.

A. Sato, E. Serris, P. Grosseau, G. Thomas, A. Chamayou, L. Galet, et M. Baron, “Effect of operating conditions on dry particle coating in a high shear mixer”, *Powder Technology*, vol. 229, pp. 97–103, 2012.

A. Sato, E. Serris, P. Grosseau, G. Thomas, L. Galet, A. Chamayou, et M. Baron, “Experiment and simulation of dry particle coating”, *Chemical Engineering Science*, vol. 86, pp. 164–172, 2013.

D. Schulze, *Powders and Bulk Solids : Behavior, Characterization, Storage and Flow*. Springer Berlin Heidelberg, 2008.

J. N. Staniforth, “Ordered mixing of drugs with particulate excipients”, Thèse de doctorat, University of Aston, 1980.

F. Technology, “W7018 shear cell”, Manual, August 2010.

Y. Teng, Z. Qiu, et H. Wen, “Systematical approach of formulation and process development using roller compaction”, *European Journal of phamaceutics and biopharmaceutics*, vol. 73, no. 2, pp. 219–229, Oct 2009.

C. Tokuju, “Particle composition equipment theta equipment”.

M. Tournier, *Chimie, Liaison chimique*, 3e éd., CEC, éd. Centre Educatif et Culturel, 1987, vol. 3.

S. van Gessel, H. van Duinen, et I. Bogaerts, “Roller compaction of anhydrous lactose and blends of anhydrous lactose with mcc”, *Pharmaceutical Technology*, 2009.

T. Yokoyama, K. Urayama, M. Naito, H. Kato, et T. Yokoyama, “The angmill mechanofusion system and its applications”, *KONA Powder and Particle Journal*, vol. 5, pp. 59–68, 1987.

Q. Zhou, B. Armstrong, I. Larson, P. J. Stewart, et D. A. V. Morton, “Improving powder flow properties of a cohesive lactose monohydrate powder by intensive mechanical dry coating”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, no. 2, pp. 969–981, 2010.

Q. Zhou, L. Qu, I. Larson, P. J. Stewart, et D. A. V. Morton, “Effect of mechanical dry particle coating on the improvement of powder flowability for lactose monohydrate : A model cohesive pharmaceutical powder”, *Powder Technology*, vol. 207, no. 1-3, pp. 414–421, 2011.

ANNEXE A Détail des essais réalisés dans le cadre de ces travaux de recherche

Le tableau A.2 présente la liste de tous les échantillons qui ont été produits pour ces travaux. Les échantillons sont présentés dans l'ordre de leur fabrication. Les échantillons 1 à 15 ont été produits dans les locaux du fournisseur d'équipement (Hosokawa Micron Powder Systems, NJ) en août 2014. Les échantillons 16 à 20 ont été produits dans les locaux de Pfizer (Pfizer, NJ) en octobre 2014. Finalement, les échantillons 21 à 26 ont été produits dans les locaux du fournisseur en août 2015.

Pour les essais 6 à 14, un plan d'expérience factoriel partiel à 4 facteurs ($2^{(4-1)}$) a été utilisé afin d'évaluer l'impact de paramètres de procédé (vitesse de rotation de l'agitateur et temps de procédé) et de la formulation (grade de MCC et ratio DCP : Lactose ; ces derniers permettent de définir 5 formulations différentes). De plus, 2 répétitions du point milieu permettent d'évaluer la répétabilité du Nobilta. L'ordre de fabrication des échantillons du DOE a été généré aléatoirement. Le tableau A.1 présente les différentes valeurs prises pour chaque facteur.

Tableau A.1 Description des échantillons du plan d'expérience factoriel partiel

Facteur	Minimum	Milieu	Maximum
Grade MCC	PH102	LM200 & PH102	LM200
Ratio DCP : Lactose	1 : 6	1 : 1	6 : 1
Vitesse d'agitation (tpm)	1500	1750	2000
Temps de procédé (min)	5	7,5	10

Tableau A.2 Description des échantillons produits lors de ces travaux de recherche

#	Identification	Procédé	Grade MCC	Ratio DCP : Lactose	Vitesse d'agitation (tpm)	Temps de procédé (min)	Commentaire
1	NOB-LM200-2000-20	Nobilta	LM200	N/A	2000	20	Test sur MCC seul
2	NOB-PH101-2000-20	Nobilta	PH101	N/A	2000	20	Test sur MCC seul
3	NOB-Dye-1500-20	Nobilta	LM200	N/A	1500	20	Test sur MCC et traceur
4	NOB-Dye-2000-20	Nobilta	LM200	N/A	2000	20	Test sur MCC et traceur
5	NOB-5-1750-7.5-1	Nobilta	LM200/PH102	1 : 1	1750	7.5	Point milieu réplicat 1
6	NOB-1-2000-5	Nobilta	LM200	1 : 6	2000	5	DOE (Formulation 1)
7	NOB-3-2000-5	Nobilta	PH102	6 : 1	2000	5	DOE (Formulation 3)
8	NOB-1-1500-10	Nobilta	LM200	1 : 6	1500	10	DOE (Formulation 1)
9	NOB-2-1500-5	Nobilta	LM200	6 : 1	1500	5	DOE (Formulation 2)
10	NOB-2-2000-10	Nobilta	LM200	6 : 1	2000	10	DOE (Formulation 2)
11	NOB-4-1500-5	Nobilta	PH102	1 : 6	1500	5	DOE (Formulation 4)
12	NOB-4-2000-10	Nobilta	PH102	1 : 6	2000	10	DOE (Formulation 4)
13	NOB-3-1500-10	Nobilta	PH102	6 : 1	1500	10	DOE (Formulation 3)
14	NOB-5-1750-7.5-2	Nobilta	LM200/PH102	1 : 1	1750	7.5	Point milieu réplicat 1
15	AMS-5-2000-24	AMS-Lab	LM200/PH102	1 : 1	2000	25	Point milieu
16	RC-1	Compacteur	LM200	1 : 6	N/A	N/A	Formulation 1
17	RC-2	Compacteur	LM200	6 : 1	N/A	N/A	Formulation 2
18	RC-3	Compacteur	PH102	6 : 1	N/A	N/A	Formulation 3
19	RC-4	Compacteur	PH102	1 : 6	N/A	N/A	Formulation 4
20	RC-5	Compacteur	LM200/PH102	1 : 1	N/A	N/A	Point milieu
21	NOB-DCP-1500-10	Nobilta	N/A	N/A	1500	10	Test sur DCP seul
22	NOB-DCP-2000-10	Nobilta	N/A	N/A	2000	10	Test sur DCP seul
23	NOB-PH102-2000-20	Nobilta	PH102	N/A	2000	20	Test sur MCC seul
24	Cyclo-1-1780-10	Cyclomix	LM200	1 : 6	1780	10	Formulation 1
25	Cyclo-2-1780-10	Cyclomix	LM200	6 : 1	1780	10	Formulation 2
26	Cyclo-LM200-1978-20	Cyclomix	LM200	N/A	1978	20	Test sur MCC seul

ANNEXE B Présentation sommaire de l'interprétation des résultats de la cellule de cisaillement

Voici un exemple permettant de comprendre l'analyse des résultats pour un essai de la cellule de cisaillement du FT4. L'échantillon utilisé est de la cellulose microcristalline de grade PH101.

Tableau B.1 Données obtenues pour l'échantillon de MCC PH101 suite à un essai sur la cellule de cisaillement

Contrainte Normal Appliquée σ (kPa)	Contrainte de cisaillement τ (kPa)
3.00	1.58
4.00	2.20
5.00	2.73
6.00	3.34
7.00	4.21
9.15	4.36

Le graphique B.1 présente les données corrigées automatiquement par le logiciel du FT4. Deux types de corrections sont appliquées, soit un « pro-rating », qui permet de limiter l'impact d'effectuer plusieurs mesures successives sur le même échantillon de poudre. Le deuxième type de correction appliqué est une translation des résultats pour que les points soient toujours rapportés aux mêmes conditions de pression normales. Pour ce faire, le logiciel calcul une régression linéaire et calcul le couple (σ, τ) voulu.

L'analyse des résultats de la cellule de cisaillement utilise la technique des cercles de Mohr. Ces derniers sont une représentation graphique de toutes les combinaisons possibles de contrainte de cisaillement et de contrainte normales qui peuvent s'appliquer sur un plan d'un élément de volume dans une poudre ou un corps selon leur orientation. (Rhodes, 1998)

Chaque point sur la figure B.1 représente le cisaillement à l'échec, c'est à dire lorsque la poudre a commencé à bouger, à différentes pressions normales. Ainsi, un cercle de Mohr qui passe par l'un de ces points représente un système de contraintes qui mène à l'écoulement de la poudre.

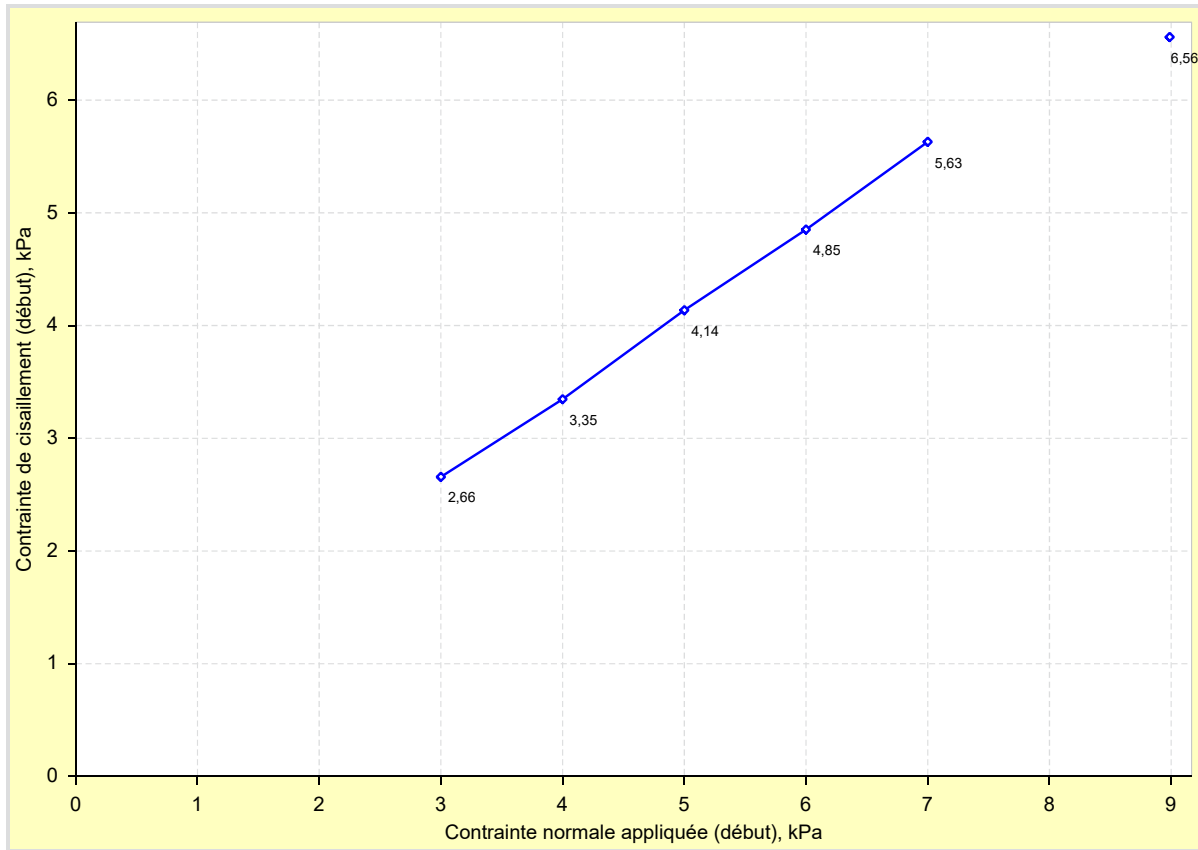


Figure B.1 Résultats d'un essai de cellule de cisaillement pour le MCC PH101

Deux cercles de Mohr sont utilisés pour l'interprétation de tests de cellule de cisaillement dans des poudres. Le premier est le cercle de Mohr qui passe par l'origine puisqu'il représente un cas où aucune contrainte ne s'applique sur la poudre. Ce cas représente une surface libre d'une poudre et donc l'arche formée par la poudre dans une trémie avant l'échec (donc avant que la poudre ne s'écoule de la trémie). L'endroit où le petit cercle de Mohr croise l'axe des abscisses s'appelle la limite d'élasticité non confinée (Unconfined yield strength, σ_y).

Le second cercle de Mohr d'intérêt est celui qui correspond à l'échec sans changement de volume. Dans le cas de la cellule de cisaillement, il correspond au point de précompression. L'interception la plus grande entre ce cercle et l'axe des abscisses correspond à la contrainte principale majeure (Major principle stress, σ_C). Le ratio entre ces valeurs est la condition

limite pour que la poudre s'écoule dans une trémie et s'appelle le facteur d'écoulement (flow factor, ff). (Rhodes, 1998; Technology, 2010)

Finalement, le logiciel fourni par Freeman Technology calcule l'indice de cohésion en prenant l'ordonnée à l'origine de la droite de régression des couples (σ, τ)

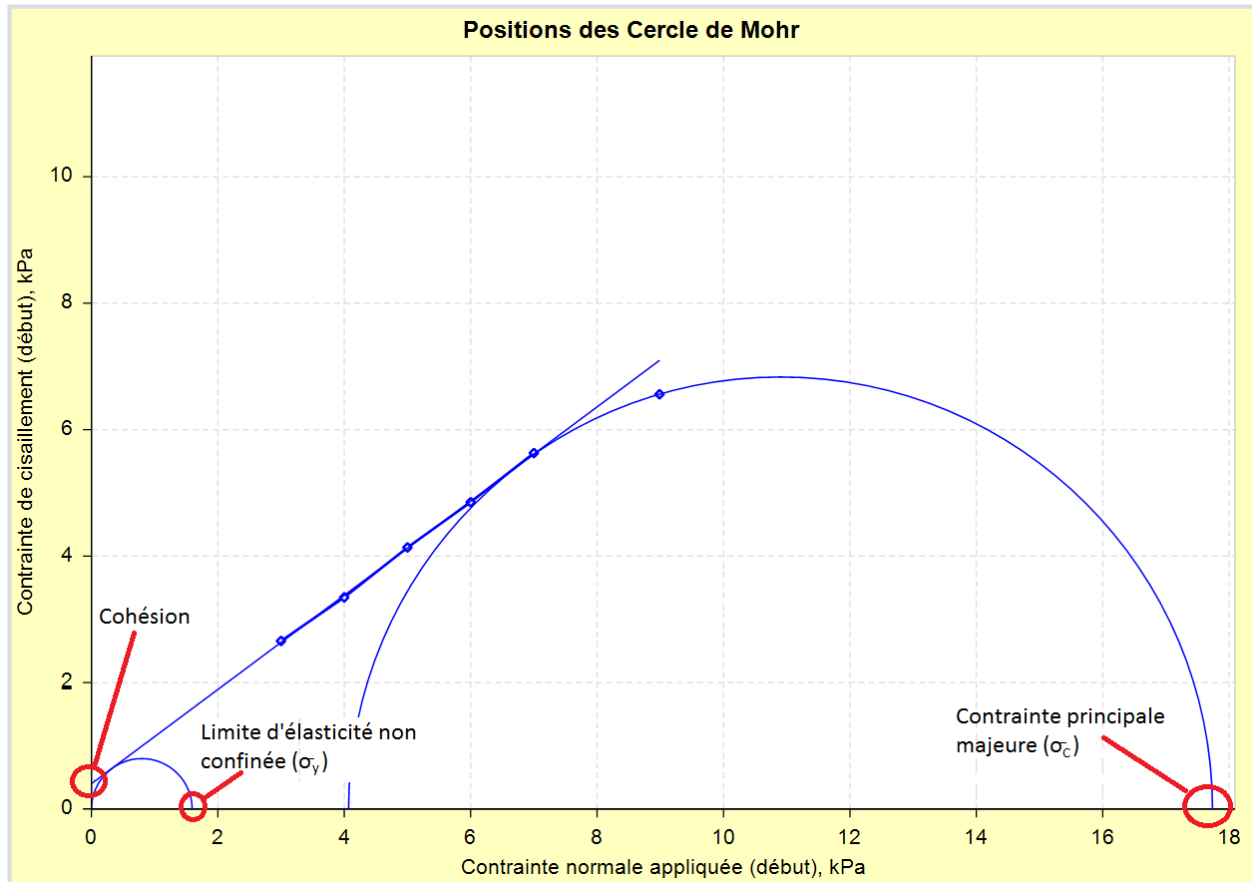


Figure B.2 exemple d'analyse des résultats par la méthode des cercles de Mohr